

THESIS

MÜNICH

1965

EIN BEITRAG ZUR KLINIK UND THERAPIE
DER HEPATOZEREBRALEN DEGENERATION
(WILSONSCHE KRANKHEIT)
UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG
DER EEG-VERÄNDERUNGEN

GÜNTHER TRAUTWIN WERNER

Aus dem Krankenhaus der Barmherzigen Brüder München
Innere Abteilung
(Chefarzt: Prof. Dr. med. E. Hiller)

EIN BEITRAG ZUR KLINIK UND THERAPIE DER HEPATOZEREBALEN
DEGENERATION (WILSONSCHE KRANKHEIT) UNTER BESONDERER
BERÜCKSICHTIGUNG DER EEG-VERÄNDERUNGEN

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Günther Trautwin Werner
aus München

München 1965

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. E. Hiller
Mitberichterstatter: Prof. Dr. Dr. G. Bodechtel
Dekan: Prof. Dr. O. Hug

Tag der mündlichen Prüfung: 9. Februar 1965

INHALTSANGABE

Seite

A) LITERARISCHER TEIL	5
1. Historischer Überblick und Begriffsbestimmung.....	5
2. Der normale Kupferstoffwechsel	6
3. Ätiologie und Pathogenese des Morbus Wilson.....	7
4. Klinische Symptomatologie	10
5. Differentialdiagnose	11
6. Pathologisch-anatomische Veränderungen.....	12
7. Biochemische Befunde.....	14
8. Therapeutische Möglichkeiten.....	15
B) EIGENE KLINISCH-EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN....	18
9. Elektroenzephalographische Veränderungen	18
a) kurze Literaturübersicht	18
b) eigene Untersuchungen	18
10. Eigene Beobachtungen.....	20
C) ZUSAMMENFASSUNG.....	24
D) ABBILDUNGEN.....	26a
E) LITERATURVERZEICHNIS.....	27

1. HISTORISCHER ÜBERBLICK UND BEGRIFFSBESTIMMUNG

Die erste Beschreibung der hepatozerebralen Degeneration erfolgte durch Frerich (73). Weitere Mitteilungen stammten von den deutschen Neurologen Westphal (214), der den Namen "Pseudosklerose" im Gegensatz zur multiplen Sklerose prägte, und Strümpell (196). Rückblickend muß jedoch gesagt werden, daß nur ein Teil der von Strümpell beschriebenen Fälle zu dem vorliegenden Krankheitsbild gehört. 1912 veröffentlichte der Engländer Wilson (215) seine ausführliche Arbeit über die "Progressive lentikuläre Degeneration", er erkannte das Leiden als eine familiäre Krankheit, die mit der Ausbildung einer Leberzirrhose verbunden ist. Durch die Untersuchungen von Hall (87) sowie vor allem durch Bielschowski und Hallervorden (29) wurde klar, daß die Westphal-Strümpellsche-Pseudosklerose und das Wilson-Syndrom eine nosologische Einheit sind. Hall schuf die Bezeichnung "hepatolentikuläre Degeneration", da die schwersten pathologisch-anatomischen Veränderungen im Bereich des Linsenkernes zu finden sind. Spätere Forschungen zeigten jedoch, daß die Veränderungen nicht auf die Stammganglien beschränkt sind (44, 133, 169), es ist daher richtiger, mit Schaltenbrand (169) von der "hepatozerebralen Degeneration" zu sprechen.

Nachdem schon in den Zwanziger Jahren durch deutsche Autoren eine Störung des Kupferstoffwechsels beim Morbus Wilson festgestellt worden war (88, 133, 190), wurde dieses Problem durch Untersuchungen amerikanischer Forschergruppen neu belebt (12 - 19, 42 - 46, 67, 137, 138, 173 - 182). Als durch Walshe 1956 (204) mit dem D-Penicillamin ein wirksames Therapeutikum für die hepatozerebrale Degeneration eingeführt wurde, erwachte von vielen Seiten lebhaftes Interesse an dieser Krankheit. Im Folgenden soll ein Überblick über die heute gültigen Anschauungen zu Pathogenese, Klinik und Therapie der Wilsonschen Krankheit gegeben werden, anhand zweier eigener, eingehend untersuchter Fälle soll anschließend auf die therapeutischen Möglichkeiten durch die Anwendung des D-Penicillamins eingegangen werden.

2. DER NORMALE KUPFERSTOFFWECHSEL

Im menschlichen Organismus wird das Kupfer (Abkürzung: Cu) hauptsächlich im Magen und oberen Jejunum resorbiert (154, 163, 164), Einzelheiten über den Resorptionsmechanismus sind noch nicht bekannt. Nach der Aufnahme wird das Cu zuerst in lockerer Form an Albumine gebunden, wie Versuche mit radioaktivem Cu. zeigten (39, 67, 217). Schon nach kurzer Zeit erscheint das Metall dann im Bereich der Globulinfraktion, es ist zum größten Teil an das Ferment Caeruloplasmin gebunden (15 - 18, 54 - 57, 101, 128, 145). Die Kopplung geschieht auf noch unbekannte Weise in der Leber (115, 116), wo das Cu auch physiologischerweise gespeichert wird (36, 77). Im Mittelpunkt des klinischen Interesses steht der Serumkupferspiegel, er beträgt bei gesunden Erwachsenen 80 - 140 Gamma % (36, 42, 44, 67, 117, 220), bei der Geburt sind die Werte noch sehr niedrig, ein Anstieg erfolgt erst im Verlaufe des ersten Lebensjahres (86, 173, 183, 220). Eine streng begrenzte Bindungskapazität des Serums für Cu existiert nicht. Im Gegensatz zum Serumeisen liegt nur 10 % des aufgenommenen Cu als Transportform vor, weitaus der größte Teil ist (90 %) an das Ferment Caeruloplasmin gebunden, das von Holmberg und Laurell (97 - 99) als blaues Cu-Proteid dargestellt wurde. Das Caeruloplasmin hat ein Molekulargewicht von 151 000 und enthält 0,34 % Cu, das entspricht 8 Atomen Cu pro Molekül (55, 59, 60, 179). Durch Abspaltung des Cu verliert es seine blaue Farbe und wird inaktiv. Elektrophoretisch wandert es mit der α_2 -Fraktion der Globuline (101, 198). Seine Darstellung kann erfolgen im Warburgapparat mit p-Diphenylamin als Substrat (22, 97 - 99) oder mittels immunochemischer Methoden (173). Die chemische Reindarstellung gelingt durch säulenchromatographische Verfahren (59, 167).

Beim Gesunden liegt der Caeruloplasminspiegel des Blutes zwischen 23 - 44 mg % (44), beim Neugeborenen besteht neben der oben erwähnten Hypokuprämie auch ein Caeruloplasminmangel im Blut (93, 181). Nach folgender Formel kann bei bekanntem Serumkupferspiegel der Gehalt des betreffenden Serums an Caeruloplasmin errechnet werden:

$$\text{Caeruloplasmin (mg \%)} = \frac{\text{Cu (Gamma \%)} \cdot 0,94}{3,2} \quad (44).$$

Die physiologischen Funktionen des Caeruloplasmins sind im einzelnen noch unbekannt. Sicher ist es am Transport von Kupfer beteiligt (60, 81, 128), außerdem werden noch diskutiert der Transport von Elektronen (31, 59, 97, 152) oder der Transport anderer Substanzen (10, 55, 60, 111, 129). Da die Oxydaseaktivität des Blutes seinem Gehalt an Caeruloplasmin parallel geht (31, 55, 58) wird es auch als Enzym (Laccase) angesprochen. Veränderungen im Caeruloplasminspiegel des Blutes finden sich - abgesehen von der Wilsonschen Krankheit - beim nephrotischen Syndrom (43) und bei anderen Zuständen eines schweren Eiweißmangels (60), beim Kwashiorkor (114, 156) und bei tropischer Sprue (40), in allen diesen Fällen besteht eine Verminderung des Blutspiegels. Während der Schwangerschaft steigen die Werte auf das 2 - 3fache der Norm an (136, 177), dieser Anstieg kommt unter dem Einfluß der Östrogene zustande (162). Vor einigen Jahren erregte eine Mitteilung größtes Aufsehen, wonach das Caeruloplasmin bei der Schizophrenie erhöht sein soll (1, 4). Spätere Nachprüfungen ergaben, daß dies auf Einflüsse der Umgebung oder der Ernährung zurückzuführen ist (109, 176). Neben dem Caeruloplasmin wurden aus menschlichem Plasma noch andere Cu-Proteide isoliert, so z.B. das Erythrocytin (110, 137) oder aus der menschlichen Leber eine "Copper protein" (144), diese Stoffe sind bezüglich ihrer Funktionen noch nicht näher erforscht.

Die Ausscheidung des Cu aus dem menschlichen Organismus erfolgt überwiegend durch die Galle in den Stuhl (105, 159, 183 - 185), der hohe Kupfergehalt bestimmter Gallensteine war schon früher festgestellt worden (78, 79). Ferner wird Cu in geringer Menge auch durch den Schweiß (141) und das Menstrualblut (130) ausgeschieden. Die renale Kupferelimination, die früher als beträchtlich angesehen wurde (153), ist nach neueren Untersuchungen sehr gering (44, 65, 117). Der mittlere Urinkupfergehalt beträgt nach Lange (117) 17 Gamma/Tag mit einer Streubreite von 0 - 112 Gamma/Tag.

3. PATHOGENESE DES MORBUS WILSON

1952 wiesen Scheinberg und Gitlin (172) beim Morbus Wilson eine erhebliche Verminderung des Caeruloplasmins im Serum nach, bei den Erkrankten finden sich in der Regel Werte unter 9 mg %, dieser Befund konnte in der Folgezeit von einer Reihe von Untersuchern bestätigt werden (14, 16 - 18, 21, 22, 25, 39,

44, 45, 75, 137, 147, 197, 198 u. a.). Es resultiert ein Absinken des Kupfergehaltes im Serum, die Verminderung geht aber ausschließlich auf Kosten des an Caeruloplasmin gebundenen Kupfers, das ungebundene Transportkupfer ist meist beträchtlich erhöht (44, 117). Widersprüchlich erschienen vereinzelte Beobachtungen von Wilsonscher Krankheit mit normalem Caeruloplasmin- und Kupferspiegel im Serum. In diesen Fällen wurde jedoch nachgewiesen, daß das Caeruloplasmin funktionell minderwertig ist (68, 165, 166). Beim Wilsonkranken erfolgt im Darm eine Mehrabsorption von Cu (218, 263, 264), möglicherweise ist dies eine Folge des Caeruloplasminmangels (121). Das vermehrt aufgenommene Cu wird aber nicht verwertet, sondern im Organismus angehäuft. Besonders starke Speicherungen lassen sich in Leber, Nieren, Gehirn und in der Kornea nachweisen, aber auch in Nebennieren, Milz und Pankreas wurde ein abnorm hoher Cu-gehalt gefunden (44, 50, 53, 82, 88, 89, 117, 133, 147, 148, 182, 190, 195, 211). So kann die Kupfereinlagerung in Leber und Gehirn das 10-fache der Norm betragen. Da das (ungebundene) Transportkupfer besonders leicht in den Urin übertritt, resultiert eine Hyperkupurie (14, 18, 19, 21, 44, 75, 103, 104, 135, 152 u. a.). Weiterhin hat die Kupfereinlagerung in den Nieren eine Schädigung der Tubuluszellen im Gefolge, die eine pathologische Ausscheidung von Aminosäuren bedingt (27, 30, 49, 193, 199 - 201, 203). Die Vorgänge sind etwa analog zu den Nierenschädigungen bei der chronischen Bleivergiftung (123, 203) oder der toxischen Einwirkung von Uran (20, 159) oder Mangan (84). Viel diskutiert wurde die Entstehung der Leberzirrhose, schon Andrianoff (3) vermutete einen Zusammenhang zwischen Cu-speicherung und Zirrhoseentstehung. Durch Untersuchungen aus neuerer Zeit ist es sehr wahrscheinlich, daß die Wilsonsche Zirrhose durch eine Kupferintoxikation zustande kommt (121, 174, 178, 188, 211). Die Wilsonsche Krankheit ist als eine chronische Kupfervergiftung des menschlichen Organismus zu betrachten (121, 123, 174, 179, 194).

Verschiedene Untersuchungen sprechen dafür, daß die primäre, grundlegende Läsion der Caeruloplasminmangel ist, d. h. ein Defekt in der Synthese des Caeruloplasmins, sei es die Unfähigkeit, ein funktionstüchtiges Apoprotein zu bilden oder sei es, daß Störungen bei der Bindung des jonisierten Kupfers an dieses Apoprotein bestehen (22, 28). Vielleicht kommt auch der Heterogenität des menschlichen Caeruloplasmins eine pathogenetische Bedeutung zu, über diesen Befund wird weiter unten noch eingehend berichtet. Neben den biochemischen Veränderungen lassen weitere Befunde auf einen primären Defekt der Caeruloplasminsynthese schließen. So wies Scheinberg (177, 178, 180) bei einem klinisch noch gesunden Bruder eines Wilsonkranken bei mehrjähriger Beobachtung einen konstant erniedrigten Caeruloplasmin- und Kupferspiegel im Serum nach.

Bei wiederholten Leberbiopsien war ein hoher Kupfergehalt dieses Organs zu finden. Eine ähnliche Beobachtung über diesen sogenannten asymptomatischen Morbus Wilson stammt von Lange (120). Von anderer Seite wurden im Plasma heterozygoter Träger des Wilson-Gens (25, 46, 147) erniedrigte Kupfer- und Caeruloplasminspiegel gefunden. Noch aufschlußreicher ist die Feststellung, daß beim Heterozygoten eine Funktionsstörung des Caeruloplasmins besteht: radioaktives Cu^{64} wurde von ihrem Caeruloplasmin in geringerem Maße als vom Gesunden, aber in höherem Maße als vom homozygot Kranken aufgenommen (166, Sternlieb u. a., zitiert nach 28). Ob die Bedeutung des Caeruloplasmins allein in der Verursachung der pathologischen Kupfereinlagerungen in den Organen mit ihren Folgeerscheinungen liegt, oder ob noch andere, bisher unbekannte Funktionen dieses Fermentes bei der Wilsonschen Krankheit fehlen, kann noch nicht entschieden werden (44, 60).

Viel für sich hat auch die Hypothese Richterichs (156, 157). Schon Yllpö (218) hatte beim Neugeborenen eine vorübergehende Insuffizienz bestimmter Funktionen der Leber des Neugeborenen angenommen. Richterich nimmt an, daß beim Neugeborenen ein ähnlicher Zustand besteht, wie er später beim erwachsenen Wilsonkranken vorhanden ist. In der fötalen Leber findet sich nur das leberständige Speichercaeruloplasmin D (CD), das Transportcaeruloplasmin C (CC) des Plasmas ist noch nicht vorhanden. Dementsprechend ist auch der Kupferstoffwechsel des Neugeborenen anomal, die fötale Leber ist jedoch fähig, CD zu synthetisieren. Während der Reifung wird CD in CC umgewandelt mit Hilfe eines kinaseartigen Enzyms und in den Blutstrom abgegeben. CC erhöht sich während des 1. Lebensjahres um das 10-fache. Dadurch vermindert sich nach Ansicht Richterichs die Kupferspeicherung in der Leber. Beim Morbus Wilson beharrt dieser Defekt, es fehlt das Enzym, das CD in CC umwandelt. So wird der hohe Kupfergehalt der Leber und die niedrige Caeruloplasminkonzentration im Serum verständlich.

Schließlich sei noch auf die Anschauungen von Uzman u. Mitarb. hingewiesen. Sie konnten im Harn von Wilsonkranken Oligopeptide finden, die sie für spezifische Eiweißprodukte hielten. Uzman kam dadurch zu der Annahme, daß es bei der Krankheit zur Bildung von stabilen Kupfer-Proteinkomplexen kommt oder daß das Caeruloplasmin durch Proteine blockiert wird. Die zweifellos sehr interessanten Befunde Uzmans (10, 199, 200, 202) sind nur an Einzelfällen erhoben worden, sie konnten bisher nicht an einer größeren Anzahl von Patienten bestätigt werden. Gegen die vorgetragene Theorie spricht besonders die Tatsache, daß das Kupfer beim Morbus Wilson größtenteils die direkte Carbamat-Reaktion gibt, also sehr locker gebunden ist (44, 117).

Die oben dargelegte Theorie über die Pathogenese des Morbus Wilson ist wegen ihrer Einfachheit sehr bestechend. Es kann angenommen werden, daß sie in ihren Grundzügen richtig ist. Ob alle unseren gegenwärtigen Anschauungen im einzelnen richtig sind, werden erst weitere Untersuchungen zeigen.

4. KLINISCHE SYMPTOMATOLOGIE

Das klinische Bild des Morbus Wilson ist vielgestaltig. Grundsätzlich handelt es sich um eine Erkrankung des Kindes- und Jugendalters (121, 211). Bei den im höheren Lebensalter auftretenden sog. Wilsonsyndromen liegt ein Krankheitsbild vor, das mit der hepatozerebralen Degeneration nichts zu tun hat. In diesen Fällen besteht eine Leberzirrhose, zu der neurologische Erscheinungen hinzukommen. In solchen Fällen ist von einer Behandlung mit D-Penicillamin kein Erfolg zu erwarten (212).

Die Krankheit ist nicht so selten (121), die Häufigkeit des mutierten Gens wird in der Gesamtbevölkerung mit 1:500 angegeben (13, 18). Es ist ein rezessiv autosomaler Erbgang wahrscheinlich, dafür sprechen eine Häufung von Geschwistererkrankungen (108, 211) und Blutsverwandtschaft (12, 18) sowie der Nachweis der Heterozygotie des menschlichen Caeruloplasmins (37, 38, 145, 156, 157). Vielleicht ist die Heterogenität der verschiedenen Caeruloplasmine genetisch bedingt, vergleichbar der Heterogenität der verschiedenen Hämoglobine (145).

Für die Praxis hat es sich als nützlich erwiesen, drei Verlaufsformen abzugrenzen (117, 121), es sind fließende Übergänge zwischen den drei Formen möglich.

Der frühjugendliche Typ der Krankheit, der vor der Pubertät auftritt, ist durch ein Parkinson-ähnliches Bild und durch Leberfunktionsstörungen gekennzeichnet. Es stellen sich Bewegungsstörungen wie Starre der Muskulatur und Mimik, Bewegungsarmut, Ataxie und eine skandierende Sprache ein. Die Leber ist meist, die Milz in vielen Fällen vergrößert. Seltener beobachtet werden dunkle Hautpigmentierungen (71), eunuchoider Hochwuchs, Spontanfrakturen, Osteoporen und Osteoarthritis (117, 121, 133).

Eine seltene Spielform dieses Typs ist der besonders bösartige, abdominale Typ, der nur Lebersymptome zeigt, rasch progredient verläuft und im hepatischen Koma oder durch Blutung aus Ösophagusvarizen zum Tode führt (108).

Sind die genannten Erscheinungen voll ausgebildet, ist die Krankheit meist schon weit fortgeschritten, eine völlige restitutio ad integrum ist dann nicht mehr möglich. Wichtig ist daher Kenntnis der Frühsymptome, die dem eigentlichen Ausbruch der Krankheit um Jahre vorausgehen können (121): flüchtige, rezidivierende Schübe von Ikterus, abdominale Schmerzattacken, Anämien, Thrombopenien und hämolytische Krisen. An neurologischen Frühsymptomen werden beobachtet: vorübergehende Bewegungs- und Sprachstörungen, Tremor, Verschlechterung von Schrift und Sprache, Betragensdelikte.

Bei dem dritten Krankheitstyp, der sich um die Pubertät oder später manifestiert, handelt es sich um die Pseudosklerose. Hier dominieren die neurologischen Erscheinungen: diskreter Wackeltremor, der besonders bei Zielbewegungen deutlich wird, beim Seitwärtsheben der Arme fangen erst die Hände, dann die ganzen Arme an zu schlagen ("Flügelschlagen"). Die Sprache wird skandierend und holperig. Als Frühsymptome werden genannt eine Reizbarkeit, Labilität, Konzentrationschwäche, später ist ein Übergang in Verwirrheitszustände und regelrechte Psychosen möglich (28, 32, 96, 121, 133, 190). In fortgeschrittenen Stadien finden sich alle Übergänge zwischen psychotischen Patienten einer Nervenheilanstalt, Patienten mit nur extrapyramidalen Ausfällen sowie an Kranken mit erhaltener Intelligenz. Schwere psychotische Fälle sind jedoch selten (32, 133). Der Pseudosklerosetyp ist in seinem Verlauf gutartiger als die anderen Krankheitsformen, er erstreckt sich über längere Zeit. Allmählich kommt es zu Siechtum und völliger Hilflosigkeit, bis ein interkurrenter Infekt dann dem Leiden ein Ende macht. Lebersymptome treten zurück, eine Zirrhose ist aber histologisch immer nachweisbar.

Allen drei Formen der Krankheit ist der Kayser-Fleischersche Kornealring gemeinsam (Abb. 1), eine grau- oder blaugrüne Verfärbung der tieferen Hornhautschichten am Limbus corneae (71), die in Frühfällen oft nur mit der Spaltlampe nachweisbar ist (89).

5. DIFFERENTIALDIAGNOSE

Differentialdiagnostisch sind Frühstadien des Morbus Wilson zu berücksichtigen, bei unklaren Blutkrankheiten, z.B. bei vorübergehenden hämolytischen Krisen oder bei Blutungsneigung. In Erwägung gezogen sollte der Morbus Wilson bei al-

len Formen der Leberzirrhose des Kindesalters werden, insbesondere bei portalen Symptomen und Hyperspleniesyndromen (47, 121, 211). Dies erscheint besonders wichtig aus dem Gesichtspunkt heraus, daß die jugendlichen Leberzirrhosen heutzutage operativ angegangen werden können (Umgehungsoperationen). Sherlock (188) fand unter 60 Patienten, die jünger als 21 Jahre waren und an einer chronischen Leberkrankheit litten, in 4 Fällen eine hepatozerebrale Degeneration. Liegen keine deutlichen Symptome von seiten der Leber vor, wie dies beim Pseudosklerosetyp zu sein pflegt, kann die neurologische Differentialdiagnose mitunter erhebliche Schwierigkeiten bereiten. An den Morbus Wilson zu denken ist in erster Linie beim jugendlichen Parkinsonismus, vor allem bei postenzephalitischen Zuständen (133). Auch die multiple Sklerose, unklare Torsionsdystonien und ähnliche Bewegungsstörungen bei Jugendlichen sind in Erwägung zu ziehen (89, 133, 169, 182). Schließlich soll noch die chronische Manganvergiftung erwähnt werden, die zwar durch die Berufsanamnese leicht vom Morbus Wilson abzutrennen ist, aber durch ihre parkinsonistischen Züge dem Krankheitsbild der hepatozerebralen Degeneration in vielem ähnlich ist (123, vgl. 143).

Schließlich gibt es noch eine Reihe seltener Nervenkrankheiten, die genaue Abgrenzung bleibt in Zweifelsfällen dem Fachmann überlassen. Es sind dies die Chorea Huntington, der Morbus Hallervorden-Spatz, die von Scholz beschriebene familiäre diffuse Sklerose, der Morbus Pelizaeus-Merzbacher, die Myoklonus-Epilepsie und Folgezustände nach Überstehen eines Ikterus gravis neonatorum (zitiert nach 133).

Eine Möglichkeit der Frühdiagnose liegt darin, daß die Krankheit bei Geschwistern gehäuft auftritt, bei jedem Geschwister eines Wilsonkranken sollten die biochemischen Untersuchungen durchgeführt werden, z. B. in Form eines Caeruloplasmin-Schnelltestes (3). Eine andere Möglichkeit der Frühdiagnose liegt darin, daß gewisse biochemische Symptome der klinischen Manifestation lange Zeit vorausgehen können. Bei geringstem Verdacht sollten die einschlägigen Untersuchungen vorgenommen werden.

6. PATHOLOGISCH - ANATOMISCHE VERÄNDERUNGEN

Bei der pathologisch-anatomischen Untersuchung sieht man makroskopisch eine grobhöckerige Zirrhose der Leber, das Bild kann einer roten Atrophie ähneln

(eigener Fall). Bei der histologischen Untersuchung findet man eine kleintropfige Verfettung und eine portale Zirrhose. Die Wilsonsche Zirrhose unterscheidet sich durch zwei regelmäßig vorkommende Kriterien von Zirrhosen anderen Ursprungs: durch die sogenannten fettigen Metamorphosen und das Vorhandensein ausgebuchteter Kerne, die als Lochkerne, im englischen Schrifttum als "balloning nuclei" bezeichnet werden. Beide Veränderungen wurden auch bei sogenannten asymptomatischen Fällen im vorzirrhotischen Stadium gefunden (118, 151, 151a, 168, 188, 194, 211). Die Leberzellen mit Lochkernen, die selten auch bei anderen Krankheiten vorkommen (106), vermögen Neutralfette, Glykogen und Siderin zu speichern.

Neben der portalen Fibrose sind beim Morbus Wilson folgende Befunde an der Leber zu erheben:

1. allgemeine Glykogenspeicherung in den Zellkernen (vielleicht entstehen auch die Lochkerne durch Glykogeneinlagerung)
2. eine kleintropfige Verfettung
3. vereinzelte Nekrosen im Parenchym (Verklumpung der Zellen)
4. Intrazytoplasmatische Pigmente, die weder Eisen noch Galle entsprechen
5. Fehlen einer perizellulären Entzündung und Fehlen einer perizellulären Fibrose, wie sie für die virale Hepatitis typisch ist.

Histochemische Untersuchungen ergaben eine Verminderung der Aktivität der sauren Phosphatasen (107).

Bei der Untersuchung des Gehirns ist oft makroskopisch ein auffälliger pathologischer Befund nicht festzustellen, in anderen Fällen ist das Gehirn im ganzen atrophisch (89, 133). In schweren Fällen kommt es zur Zystenbildung, vor allem im Bereich des Frontal und Occipitalhirns (29, 89, 133, 215). Veränderungen der Stammganglien sind obligat (133, 191, 215), auch hier resultieren in fortgeschrittenen Fällen Höhlenbildungen. Histologisch ist der Morbus Wilson gekennzeichnet durch einen Status spongiosus (89, 133), kleine, umschriebene Nekrosen aller Gewebsbestandteile, also der Nervenzellen und der Glia und durch die Ausbildung charakteristischer Gliazellen, die Alzheimer-Zellen. Man nimmt an, daß Gliazellen, die in den nekrotischen Bezirken nicht erliegen, zu Alzheimer-Zellen umgewandelt werden (89, 113). Die Alzheimer-I-Zellen sind Riesengliazellen mit großem, plumpem, oft zusammenfließendem Plasma, sie enthalten häufig multiple Kerne. Die Kerne sind gelappt, können, wie ihr Name sagt, riesige Größe annehmen, sind polymorph und sehr chromatinreich (5, 29,

95, 133, 148). Die Alzheimer-I-Zellen sind sehr kurzlebig, sie neigen zu regressiven Veränderungen und sind daher in manchen Fällen nur schwer aufzufinden.

Die Gliazellen Alzheimer II sind ebenfalls größer als die Zellen der Makroglia, sie übertreffen diese um das 2 - 3 fache, die Kerne sind gelappt, sehr chromatinarm, in ihrer Umgebung sind manchmal Ansammlungen eines hellgelblichen Pigmentes zu sehen (5, 89, 133, 149, 160, 161, 172).

7. BIOCHEMISCHE BEFUNDE

Für die Sicherung der Diagnose haben die biochemischen Veränderungen höchste Bedeutung, sie können lange Jahre vor der klinischen Manifestation der Krankheit auftreten. Es gibt keinen einzelnen Labortest, der für den Morbus Wilson spezifisch ist, die Gesamtzahl der blutchemischen Befunde ermöglicht jedoch die Diagnose. Es liegen vor:

1. Eine extreme Verminderung der Oxydaseaktivität im Serum. Die Aktivität der Phenoloxidasen im Serum wird ausschließlich durch das Caeruloplasmin bestimmt, die Werte sind daher beim Wilsonkranken stark vermindert (2, 44, 121 u. a.). Bei Männern finden sich als Normalwerte $0,21 \pm 0,0$, bei Frauen $0,22 \pm 0,034$ Photometer-Einheiten (121, 155). Die Werte beim Morbus Wilson betragen $0,015 \pm 0,01$ E (121, 211). Der Test ist technisch relativ leicht durchzuführen und kann unter Umständen die technisch schwierige und aufwendigere Kupferbestimmung ersetzen (121).
2. Verminderung des Serumkupfers (Bestimmung nach Heilmeyer und Mitarb., 90). Hypokuprämien sind auf einen Morbus Wilson sehr verdächtig.
3. Erhöhung der Kupferausscheidung im Urin. Bei Gesunden Werte bis höchstens 112 Gamma/Tag, bei Wilsonkranken Werte über 3 - 400 Gamma/Tag. Manchmal kann auch bei akuter Hepatitis oder "gewöhnlicher" Leberzirrhose eine hohe Urinkupferausscheidung beobachtet werden, die Werte erreichen selten über 400 Gamma/Tag.
Bei der klinischen Bestimmung empfiehlt es sich, eine Sammelperiode von mindestens 3 aufeinanderfolgenden Tagen durchzuführen, da die Schwankungen der Kupferausscheidung von Stunde zu Stunde und von Tag zu Tag erheblich schwanken können, wie an Versuchen mit radioaktivem Kupfer nachgewiesen wurde (67).

4. Die Bestimmung des Caeruloplasminspiegels (normal zwischen 23 - 44 mg %), beim Wilsonkranken unter 9 mg % (2, 44, 121), bleibt Speziallabors vorbehalten.

5. Eine gesteigerte renale Aminosäureausscheidung (vgl. Tab. 1) sowie eine erhöhte Harnsäure-Clearance (134) treten erst relativ spät auf, sie haben für die Frühdiagnose keine Bedeutung (121). Die Aminoazidurie tritt auch bei Angehörigen von Wilsonfamilien, die nicht erkrankt sind, hervor (62, 201). Die Ausscheidung der Aminosäuren ist ähnlich wie die Kupferelimination starken Schwankungen von Tag zu Tag unterworfen (117, 193), dies schränkt die diagnostische Bedeutung der Aminoazidurie weiter ein, da mehrfache Bestimmungen nötig wären. Der Harnsäurespiegel im Serum kann entsprechend der erhöhten Harnsäure-Clearance beim Wilsonkranken erniedrigt sein (19).

6. Bei sogenannten asymptomatischen oder symptomarmen Fällen kann die Leberbiopsie diagnostische Klärung bringen. Die Indikation hierzu sollte in jedem fraglichen Fall gestellt werden. Die Blindpunktion nach Menghini (140) ist in der Hand des Erfahrenen heute schon weithin gefahrlos (107).

8. THERAPEUTISCHE MÖGLICHKEITEN

Die Therapie versucht, die Kupferspeicherung zu verhindern, bzw. rückgängig zu machen. Die Kupferaufnahme im Darm soll so klein wie möglich sein, die Kupferausscheidung durch die Nieren soll gefördert werden.

Grundlage der Behandlung ist eine kupferarme Kost. Folgende Nahrungsmittel sollten wegen ihres hohen Kupfergehaltes gemieden werden: Schokolade, Kakao, Nüsse, Bohnen, getrocknete Erbsen und Linsen, Leber, Hirn, Truthahn, Weizenkeimlinge und Weizenvollmehl, Haferflocken und Gerste (121). Das Trinkwasser der Hausleitung muß auf den Kupfergehalt untersucht werden, bei einem Wert über 1 mg/Liter ist die Verwendung von entmineralisiertem Wasser zu empfehlen. Statt Metall- sind Glasgefäße zum Kochen zu benutzen. Medikamentös kann versucht werden, durch Gabe von Kaliumsulfid oral (3 mal tgl. 20 mg), das unvermeidbar zugehörte Nahrungskupfer zu binden (22, 92, 121). Das Kaliumsulfid ist in der angegebenen Dosis unschädlich.

Die Ausscheidung des Kupfers geschieht am zuverlässigsten durch Anwendung eines Metallkomplexbildners. Behandlungsversuche mit Äthylendiamintetraes-

sigsäure (15, 22, 44, 195) und BAL (Dimerkaprol) führten zu keinem überzeugenden Erfolg (15, 44, 61, 62, 80, 131, 170, 195, 218). Neben deutlicher, wenn auch vorübergehender Rückbildung neurologischer Symptome (62, 103, 104, 193, 218) oder unterschiedlichem Ansprechen im Einzelfall (18, 44, 50, 51, 53) sind ausgesprochene Versager (117, 171, 195), schlechte Verträglichkeit und Verschlimmerungen berichtet worden (96, 41, 83, 117). AeDTE kann zu toxischen Nephrosen mit Todesfällen führen (65, 142, 143). Bickel und Mitarbeiter (24, 26, 28) versuchten einen physiologischen Weg einzuschlagen, sie führten bei 4 Kranken eine Substitution mit Caeruloplasmin durch. Eine Besserung konnte nicht erreicht werden.

Eine grundlegende Änderung der Situation ergab sich, als durch Walshe die Wirksamkeit des Penicillamins entdeckt wurde (204 - 209). Es handelt sich um D-β-β-demethylcystein (siehe Fig.). Es kommt in der Natur in der D-Form vor und soweit bisher bekannt, ausschließlich im Verband des Penicillinmoleküls. Die D-Konfiguration ist auffallend, da die sonstigen natürlichen Aminosäuren stets die L-Form aufweisen.



Fig. D-Penicillamin

Die Muttersubstanz des Penicillamins ist das Cystein, von dem es sich aber wesentlich unterscheidet. Verantwortlich hierfür ist wahrscheinlich die mit der Einführung von Methylgruppen einhergehende Tendenz solcher Aminothiole, sich mittels sogenannter Wasserstoffbrücken über intramolekulare Chelatringe zu stabilisieren. Das Penicillamin hat eine ausgesprochene Affinität zu Schwermetallen, die es mit zunehmender Stabilität in folgender Richtung bindet: Pb, Cd, Zn, Cu, Ni, Hg (92). Nach den heutigen Vorstellungen geht das Penicillamin dabei unter Verdrängung des Brückenprotons in die Chelatform über und ist in dieser Form gut nierengängig. Die DL-Form ist toxisch, die L-Form besitzt eine hohe Giftigkeit, N-Acetyl-DL-Penicillamin wurde bei Quecksilbervergiftung als wirksam gefunden (8, 9). Beim D-Penicillamin wurde weder tierexperimentell noch klinisch eine toxische Wirkung festgestellt (34, 35, 50, 117 - 124, 180, 187, 189, 194, 211). Eine einzige Beobachtung tauchte in der Literatur auf über eine Nebenwirkung der Penicillamintherapie: Fellers und Shahidi (69) sahen das

Auftreten eines nephrotischen Syndroms, das nach Absetzen der Therapie wieder verschwand. Die Veröffentlichung läßt jedoch die Angabe vermissen, um welche Form des Penicillamins es sich gehandelt hat, vermutlich lag die DL-Form vor. Zu denken ist an mögliche Allergisierung bei Patienten, die gegen Penicillin überempfindlich sind oder die an Pilzmykosen leiden (186), unseres Wissens ist darüber noch keine Mitteilung gemacht worden.

Seit der Einführung des Penicillamins in die Therapie erschien eine große Anzahl Arbeiten, die über eindrucksvolle klinische Besserungen beim Morbus Wilson berichten (50, 64, 70, 74, 117 - 124, 126, 132, 180, 187, 189, 194, 211). Die therapeutischen Resultate sind besonders bei frühzeitiger Erkennung des Leidens eindeutig (76), die weitere Entwicklung der Krankheit kann verhindert werden wie an biopsisch untersuchten Fällen gezeigt werden konnte (121, 124, 194, 211). Beim Pseudosklerosetyp werden die besten Erfolge erzielt.

Unter D-Penicillamin erfolgt eine mächtige Kupferausscheidung im Urin, es werden übereinstimmend Ausscheidungen berichtet, die um das 4 - 5fache über den Ausgangswerten liegen (117, 132). Walshe fand im Mittel vor der Behandlung einen Urinkupferwert von 314 Gamma/Tag, nach Gabe von 0,9 g Penicillamin 2920 Gamma/Tag.

Es sei erwähnt, daß das Mittel auch bei anderen Schwermetallvergiftungen versucht wurde, vielleicht läßt sich mit dem D-Penicillamin ein wirksames Therapeutikum z.B. für die Bleivergiftung einführen (127, 123, 212).

Als Wirkungsmechanismus wird die oben erwähnte Eigenschaft des Penicillamins, seine Fähigkeit zur Komplexbildung mit Schwermetallen angesehen. Walshe (208) entwickelte die Vorstellung, daß das Penicillamin für den Intermediärstoffwechsel aktive SH-Gruppen zur Verfügung stellt und dadurch die durch die Kupfer einlagerung blockierten SH-haltigen Enzyme reaktiviert. In dieser Richtung könnten Befunde sprechen, wonach Wilsonkranke einen abnormen Pyruvatstoffwechsel aufweisen (208). Außerdem werden Behandlungserfolge mit Penicillamin bei der Zystinose berichtet (48), die darauf hindeuten könnten, daß das Penicillamin die Aufgaben des bei dieser Krankheit vermehrt ausgeschiedenen Zysteins übernehmen vermag.

9. ELEKTROENZEPHALOGRAPHISCHE VERÄNDERUNGEN

a) Literaturübersicht.

Heller und Mitarbeiter (93) widmeten dem Elektroenzephalogramm beim Morbus Wilson eingehende Studien. Für die Krankheit spezifische Veränderungen wurden nicht gefunden, auch sichere Beziehungen zwischen dem klinischen Befund und den EEG-Anomalien wurden nicht festgestellt. Am häufigsten wurden fortwährende langsame Aktivitäten, Ausbrüche von langsamen Wellen und Asymmetrien beobachtet. Herdbefunde oder paroxysmale Veränderungen sind ausgesprochen selten (96). In einer kürzlich erschienenen Veröffentlichung (211) wurde bei einer Reihe von Wilsonkranken ein auffallend flacher Kurvenverlauf gesehen und die Frage aufgeworfen, ob diese Veränderung für den Morbus Wilson spezifisch ist.

b) Eigene Untersuchungen.

Wir haben selbst (gemeinsam mit Weinmann, 212, Med. Klin., im Druck) an einem größeren Kollektiv von Wilsonkranken bzw. asymptomatischen Fällen aus Wilsonfamilien EEG-Untersuchungen vorgenommen, um die von Weiner (211) aufgeworfene Frage zu klären. Wir versuchten insbesondere, herauszufinden, ob die EEG-Befunde für den Morbus Wilson typisch sind, ob sie sich differentialdiagnostisch verwenden lassen und ob sich die Befunde unter der Therapie zurückbilden. Die Untersuchungen wurden nach Möglichkeit unter gleichen Bedingungen vorgenommen (gleiches Gerät, Untersuchungen in bestimmten, gleichbleibenden Abständen, sämtliche eigene Ableitungen erfolgten am wachen Patienten unter Anwendung der üblichen Modifikationen wie Lidschlußeffekt, Hyperventilation etc.).

Nachfolgend eine Aufstellung der untersuchten Fälle:

<u>P. Georg</u>	16 Jahre	D. Maria	8 Jahre
P. Josef	13 "	D. Thomas	6 "
P. Maria	10 "	D. Kreszenz	3 "
P. Johann	6 "	<u>H. Eugenie</u>	24 "
P. Martin	3 "	<u>H. Elisabeth</u>	28 "
<u>D. Stefan</u>	15 " gest.	<u>T. Arne</u>	20 "
D. Michael	13 "	<u>M. Josef</u>	27 "
D. Anna	11 "	<u>G. Ingrid</u>	21 "
		<u>M. Jakob</u>	33 "

Die unterstrichenen Patienten wiesen manifeste Krankheitszeichen auf, bei den nicht unterstrichenen Kindern sind zum Teil biochemische Befunde vorhanden, die auf einen asymptomatischen Morbus Wilson hinweisen.

Von den Geschwistern P. (eingehende Beschreibung bei 211) zeigte der bei der ersten Ableitung 15-jährige Georg neurologische Symptome, wie Ataxie, verlangsamte Sprache etc. Im EEG auffällige Kurvenabflachung. Bei den jüngeren Kindern fehlten klinische Zeichen, doch wiesen Josef wie Johann serologisch wie biotisch Wilson-Veränderungen auf. Bei diesen Kindern und den zwei anderen Geschwistern lag ein altersgemäßes EEG vor, die beiden älteren Kinder boten hohe occipitale Alpha-Rhythmen, so daß die Annahme einer familiär bedingten Flachheit des EEG, die differentialdiagnostisch in Frage käme, abgelehnt werden muß.

Der älteste Bruder der Geschwister D. ist 1963 an einem autopsisch gesicherten Morbus Wilson verstorben. Im EEG diffuse Allgemeinveränderungen, bei der Sektion ein frontaler Rindenherd links, eine Striatumsklerose und eine Leberzirrhose. Die jüngeren Geschwister sind klinisch unauffällig, bei Maria, Michael und Kreszenz sind die biochemischen Befunde im Blut jedoch pathologisch verändert, so daß ohne Behandlung mit dem baldigen Manifestwerden eines Morbus Wilson gerechnet werden muß. Alle Kinder zeigen einen altersgemäßen Verlauf der Hirnstromkurve.

Die Geschwister H., über die weiter unten noch ausführlich berichtet wird, zeigten ausgeprägte neurologische Ausfälle. Um unnötige Wiederholungen zu vermeiden, sei der EEG-Befund nur kurz skizziert: Bei der jüngeren Schwester ein recht flacher Kurvenverlauf bei Verlangsamung auf 5 - 7 / sec. Die ältere Schwester, die erhebliche neurologische Störungen aufwies, zeigte eine Dysrhythmie bei allgemeiner Verlangsamung auf 4 - 6 / sec.

Bei Ingrid G. waren die ersten klinischen Erscheinungen im Alter von 11 Jahren aufgetreten, erst mit 18 Jahren wurde ein Morbus Wilson erkannt. Zum Zeitpunkt der ersten Ableitung wurde die Patientin bereits mit D-Penicillamin behandelt, es bestand noch ein Intentionstremor, skandierende Sprache, zittriger Gang, Intelligenz durchschnittlich, Gemütslage erethisch-hypermanisch. Im EEG flacher, relativ unregelmäßiger, von langsamen Elementen durchsetzter Alpha-Rhythmus.

Bei Josef M. trat im Alter von 19 Jahren ein Tremor auf, der sich allmählich zum Vollbild eines Morbus Wilson entwickelte. Das Hirnstrombild ergab einen sehr flachen, langsamen Grundrhythmus von 7 - 8 / sec. Bei Arne T. und Jakob M. findet sich ein unreiner, reichlich mit langsameren Elementen durchsetzter,

flacher Alpha-Rhythmus bzw. (bei J. M.) geringe, gelegentliche Verlangsamung.

Zusammenfassend gewinnt man den Eindruck, daß die EEG-Veränderungen dem klinischen Bild parallel verlaufen, erst mit dem Auftreten neurologischer Störungen sind auch Änderungen des Hirnstrombildes zu erwarten, die im Anfang recht diskret sein können (über ein Drittel normale Kurven bei Heller, 46). Die Serumveränderungen allein rufen keine EEG-Abnormitäten hervor, es besteht keine Korrelation zwischen Caeruloplasminspiegel und EEG-Kurvenverlauf. Spezifische EEG-Zeichen für den Morbus Wilson gibt es nicht: wenn in unserem Kollektiv relativ häufig eine Kurvenabflachung zu beobachten war, so ist dieser Befund keineswegs immer vorhanden (vgl. auch 93, 96, 100), in einem hohen Prozentsatz besteht eine ausgesprochene Verlangsamung. Schwere klinische Erscheinungen rufen schwerere EEG-Befund hervor. Inwieweit eine Besserung des Kurvenverlaufes während der Behandlung kausal bedingt ist oder nur zufällig ist, läßt sich nicht eindeutig beantworten. Unsere nun über mehr als 2 Jahre gehenden Längsschnittuntersuchungen zeigen bei jeweils guter klinischer Besserung keine signifikante Änderung des Hirnstrombildes, vielleicht ist aber die Beobachtungszeit noch zu kurz, um Endgültiges über diesen Punkt aussagen zu können.

10. EIGENE BEOBACHTUNGEN

Als 1962 das D-Penicillamin in Deutschland eingeführt wurde - erstmalig berichtete Lange über erfolgreich behandelte Fälle (119, 126) - erinnern wir uns zweier Wilsonpatientinnen, die früher bereits mehrere Male im Krankenhaus der Barmherzigen Brüder behandelt worden waren.

Familienanamnese: Die Mutter ist gesund.

Der Vater leidet seit mehreren Jahren an psychischen Störungen, angeblich sei er schizophran. Wir haben uns gefragt, ob es sich hier nicht um eine abnorm verlaufende Form des Morbus Wilson handelt, leider ist wegen ungünstiger Verhältnisse (Vater lebt getrennt, lehnt jede Untersuchung ab) eine genauere Untersuchung unmöglich gewesen.

Sämtliche 3 Töchter leiden an der Wilsonschen Krankheit. Die älteste Schwester verstarb 1953.

Auch in diesem Fall war es uns trotz vieler Bemühungen nicht möglich, die damaligen Krankengeschichten zu erhalten, so daß keine weitere Diskussion erfolgen kann.

Elisabeth H., geb. 1936 In der Anamnese Masern, Keuchhusten und kleinere Erkältungskrankheiten. Im Krieg erlitt sie bei einem Fliegerangriff eine Verletzung an der rechten Hand. Auffällig war die Angabe, daß seit dem 12. Lebensjahr ca. jeden Monat einmal Erbrechen von galligen Massen aufgetreten sei. Eine Gelbsucht war nie beobachtet worden.

1952, im Alter von 16 Jahren, bemerkte die Patientin, daß sie nur noch langsam sprechen konnte. Bald stellte sie ein Zittern der Gliedmaßen fest, das sich in den nächsten Jahren derart verstärkte, daß sie die Berufsausbildung abbrechen mußte. Es gesellten sich ein Wackeln des Kopfes und eine Gangunsicherheit hinzu. 1958 trat erstmals ein "Anfall" auf, sie wurde plötzlich bewußtlos, krampfte und zuckte mit den Extremitäten und ließ untersich. Ende 1960 konnte sie die Wohnung nicht mehr verlassen, Anfang 1961 war Sitzen nur noch mit Mühe möglich, mehrere Monate später wurde sie völlig bettlägerig und mußte gefüttert werden. Fast jede Nacht traten Anfälle von Bewußtlosigkeit auf.

Als wir die Patientin im Februar 1963 zu Hause besuchten, wies sie das Vollbild der Pseudosklerose auf (213). Es bestand eine mimische Starre, Tremor schon in Ruhe. Beim Seitwärtshalten der Arme begann ein wildes Schlagen und Rudern. Die Sprache verlangsamte, skandierend, Reflexe waren sämtliche vorhanden, die Bauchdeckenreflexe in allen Quadranten nachweisbar. Die Leber zeigte eine vermehrte Konsistenz, Milz nicht tastbar. An der rechten Hand Verlust der 3 ulnaren Finger. Im Juli 1963 begannen wir mit der Behandlung. Wider Erwarten kam es in den ersten Monaten nach Therapiebeginn zu einer Verschlechterung der Symptome: der Tremor ließ zwar nach, die Patientin wurde jedoch verwirrt und entwickelte wahnhaftige Vorstellungen. Zeitweise schrie und tobte sie und wurde aggressiv. Erst gegen Ende 1963 verschwanden diese Erscheinungen. Am Weihnachtstag 1963 verlangte sie zum Erstaunen ihrer Angehörigen danach, aufstehen zu dürfen und ging einige Schritte bis zu einem Stuhl. Im Januar 1964 konnte sie bereits ohne Hilfe im Zimmer herumgehen, einige Wochen später war Treppensteigen möglich und sie konnte für kleinere Ausflüge das Haus verlassen. Ostern 1964 berichtete sie stolz, daß sie mit ihren Angehörigen eine Strecke von fast 2 km gegangen war. Bei der persönlichen Unterhaltung mit der Kranken fällt allerdings auf, daß doch schon mit dem Vorliegen einer Hirnschädigung gerechnet werden muß. Sie wirkt enthemmt und kritiklos. Gelegentlich klagt sie über eine Leere im Kopf und über eine Merkschwäche, beim Schreiben ist es ihr oft unmöglich, den nächsten Buchstaben zu finden. Erst der weitere Verlauf wird zeigen, ob und wie weit schon irreversible Organschäden vorliegen, bei dem langen Verlauf ohne Behandlung ist dies fast als sicher anzunehmen. Doch ist es schon erstaunlich, daß die Patientin, die schon völlig siech und hilflos war, wieder zum Gehen gekommen ist.

Die jüngere Schwester der genannten Patientin wurde wegen verschiedener äußerer Umstände zuerst behandelt. Anamnestisch übliche Kinderkrankheiten. Im Alter von 14 Jahren fiel eine Verlangsamung der Sprache auf, Patientin besuchte damals die Handelsschule. Wenn sie einen Stift hielt, begann der rechte Daumen zu wackeln, bald zitterte die ganze Hand. Im Herbst 1955 (im Alter von 16 Jahren) trat ein Tremor des Kopfes auf, es wurde daraufhin die Diagnose eines Morbus Wilson gestellt, da bereits 2 Schwestern an diesem Leiden erkrankt waren. Sie mußte die Schule verlassen, da sie in den schriftlichen Fächern nicht mehr mitkommen konnte. Die Stimme wurde zittrig und abgehackt. Behandlungsversuche mit BAL waren erfolglos. Im Sommer 1961 trat erstmals ein Anfall von Bewußtlosigkeit, unwillkürlichem Urinabgang und Krämpfen auf. Die Patientin mußte nun gefüttert werden und konnte sich nicht mehr selbst versorgen. Bei der Klinikaufnahme im August 1962 bot sie das Vollbild der Pseudosklerose: ataktischer Gang, Intentionstremor, skandierende Sprache; es bestand ein deutlicher Kornealring. Die Leber war nicht vergrößert, aber druckempfindlich, übriger Organbefund altersgemäß. Die Reflexe waren seitengleich vorhanden, Bauchdeckenreflexe auslösbar, Grobes Vorbeizeigen beim Finger-Nase-Versuch, Romberg stark positiv. Blutbild, Urinstatus und Serumlabilitätsreaktionen normal. Im Urin fand sich eine pathologisch vermehrte Ausscheidung der Aminosäuren Alanin, Serin, Valin, Methionin, Isoleucin und Histidin (Papierchromatographie). Die Oxydaseaktivität im Serum war auf $1/6$ der Norm signifikant erniedrigt.

Ab November 1962 gaben wir regelmäßig 0,9 g D-Penicillamin täglich, die Kuprurase war beträchtlich (Tab.), trotzdem trat klinisch anfänglich eine Verschlechterung auf, der Tremor verstärkte sich erheblich. Erst im Frühjahr 1963 war eine laufende Besserung festzustellen, das Zittern verschwand. Seit dem Herbst 1963 unterschied sich der Gang nicht mehr vom Gehen eines Gesunden. Eindringlicher als viele Worte schildern die Schriftproben die Besserung (Abb. 213). Im Mai 1964 gelang es schließlich, für die Patientin eine Stelle als Schreibhilfe in einem Büro zu finden, sie ist seit dieser Zeit dort tätig und verrichtet die ihr übertragenen Arbeiten zur vollsten Zufriedenheit.

Interkurrent traten immer wieder hartnäckige Furunkulosen auf, die Infektanfälligkeit beim Morbus Wilson ist bekannt, vielleicht kommt auch dem Kupfer eine Aufgabe bei der Körperabwehr zu (90, 216). Die Tatsache der Verschlechterung der Symptomatik nach Behandlungsbeginn ist schwer deutbar, vielleicht kam es durch D-Penicillamin zu einer massiven Kupfermobilisation, die eine Verstärkung der neurologischen Symptome verursachte. Dies ist aber eine rein theoretische Erwägung, die wir nicht objektivieren können.

Serumkupferspiegel: 55 %

Urinkupferausscheidung: a) ohne Medikation

1. Tag	21 μ %	=	130 μ /Tag
2. Tag	23 μ %	=	230 μ /Tag
3. Tag	17 μ %	=	120 μ /Tag
4. Tag	38 μ %	=	250 μ /Tag

b) unter D-Penicillamin (0,9 g als Tagesdosis)

1. Tag	187 μ %	=	1210 μ /Tag
2. Tag	194 μ %	=	1510 μ /Tag
3. Tag	126 μ %	=	1060 μ /Tag.

Der Durchschnittswert von 182,5 μ /Tag (a) erscheint für einen Fall von Morbus Wilson zu niedrig, es muß aber erwähnt werden, daß die exakte Erfassung der Tagesmenge nicht möglich war (starker Tremor), die tatsächlichen Zahlen dürften daher sicher höher liegen.

Urinkupferausscheidung der Pat. Eugenie H. Deutliche Erhöhung der Ausscheidung unter D-Penicillamin.

Die beiden eigenen Beobachtungen zeigen, welchen eindrucksvollen Effekt die Penicillamin-Behandlung beim Morbus Wilson hat. In beiden Fällen handelte es sich um schon weit fortgeschrittene Stadien der Krankheit. Bei der ersten Patientin, Elisabeth H. ist anzunehmen, daß durch den jahrelangen Verlauf ohne jede Behandlung doch schon eine irreversible Schädigung des Zentralnervensystems eingetreten ist. Es erhebt sich daher die Forderung nach einer Frühdiagnose der Wilsonschen Krankheit, da in früh erkannten Fällen ein voller therapeutischer Erfolg zu erzielen ist.

11. ZUSAMMENFASSUNG

Die hepatozerebrale Degeneration (Wilsonsche Krankheit) und die Westphal-Strümpfellsche Pseudosklerose sind eine nosologische Einheit. Die grundlegende Störung bei der Wilsonschen Krankheit ist ein Defekt der Caeruloplasminsynthese, also eine Läsion im Bereich des Eiweißstoffwechsels, in deren Gefolge eine Störung des Kupferstoffwechsels auftritt. Im Blut der Kranken findet sich eine Verminderung des kupferhaltigen Fermentes Caeruloplasmin, während die Transportkupferfraktion gesteigert ist. Im Darm wird vermehrt Kupfer resorbiert, dieses Kupfer kann nicht verwertet werden, sondern wird in den Organen abgelagert. Es kommt zu einer Schädigung vor allem der Leber, der Nieren, der Kornea und des Zentralnervensystems.

In der Leber entwickelt sich eine Zirrhose, die pathologisch-anatomisch durch kleintropfige Verfettung, portale Fibrose und das Vorkommen sogenannter Lochkerne gekennzeichnet ist. Die Kupferspeicherung in der Niere bedingt eine Tubulusschädigung mit nachfolgender Aminoazidurie, das locker gebundene Transportkupfer geht leicht in den Urin und führt zu der Kuprurie beim Morbus Wilson. Im Gehirn werden die Nervenzellen geschädigt, typisch für den Morbus Wilson ist der Status spongiosus und das Vorhandensein umgewandelter Gliazellen, der Alzheimerzellen.

Klinisch lassen sich drei Verlaufsformen der Wilsonschen Krankheit abgrenzen: der frühjugendliche Typ ist durch ein Parkinson-ähnliches Bild und durch Lebersymptome charakterisiert. Daneben gibt es eine seltene, akut verlaufende Form, die nur Lebersymptome zeigt und rasch zum Tode führt. Der dritte Typ der Krankheit ist die Pseudosklerose, die um die Pubertät und später auftritt, hier dominieren neurologische Symptome wie Ataxie, Wackeltremor und Verstärkung bei Intention, mimische Starre, skandierende, abgehackte Sprache und manchmal auch psychische Erscheinungen.

Die biochemischen Veränderungen haben höchste Bedeutung zur Sicherung der klinischen Diagnose. Es lassen sich nachweisen: eine Verminderung der Oxydaseaktivität im Serum (verursacht durch den Caeruloplasminmangel), eine Verminderung des Serumkupfer- und des Caeruloplasminspiegels im Blut, eine Erhöhung der Urinkupferausscheidung, eine Aminoazidurie und eine erhöhte Harnsäure-Clearance. Die sogenannten Leberfunktionsproben fallen trotz fortgeschrittener Leberveränderungen oft normal aus, in Zweifelsfällen ist die Leberbiopsie anzuwenden. Wichtig für die Diagnose ist das Vorhandensein des Kayser-Fleischer-

schen Kornealringes, einer gelbgrünlichen Verfärbung der tieferen Hornhautschichten am Limbus corneae. Dieser Hornhautring ist allen 3 Formen der Krankheit gemeinsam.

Im EEG finden sich keine für den Morbus Wilson spezifischen Veränderungen, auffallend häufig war bei eigenen Untersuchungen (insgesamt 17 Fälle mit Morbus Wilson bzw. aus Wilson-Familien) eine Kurvenabflachung. Nur bei Fällen mit manifesten neurologischen Symptomen sind EEG-Veränderungen zu erwarten, die biochemischen Veränderungen allein bedingen keine Änderung des Hirnstrombildes. Eine Korrelation zwischen Alter, Krankheitsbeginn und EEG-Verlauf besteht nicht.

Die Therapie wurde durch die Einführung des D-Penicillamins wesentlich bereichert, es gelingt, mit diesem Medikament das pathologisch gespeicherte Kupfer auszuscheiden. Weitere Behandlungsrichtlinien sind: eine kupferarme Diät, Verwendung von entmineralisiertem Wasser, wenn die Hausleitung zu viel Kupfer enthält, Gabe von Kaliumsulfid zur Bindung des unvermeidlich zugeführten Nahrungskupfers im Darm. Die Behandlung der Leberschäden beim Morbus Wilson folgt den üblichen Richtlinien bei Hepatopathien.

Wir haben selbst zwei eigene Fälle, 2 Schwestern, mit Morbus Wilson untersucht und eine Behandlung mit D-Penicillamin eingeleitet. Beide Patientinnen, die zu Beginn der Therapie 23 bzw. 27 Jahre alt waren, wiesen den Pseudosklerosetyp der Krankheit mit eindrucksvollen neurologischen Erscheinungen auf. In beiden Fällen war die Oxydaseaktivität im Serum signifikant erniedrigt, der Serumkupferspiegel war deutlich unter der Norm, die Urinkupferausscheidung war stark erhöht, ebenso die Aminosäureausscheidung mit dem Urin. Ein Kayser-Fleischer-scher-Kornealring war nachweisbar.

Die Behandlung brachte nach anfänglicher, vorübergehender Verschlechterung in beiden Fällen einen hervorragenden therapeutischen Erfolg. Die ältere der beiden Schwestern, die schon völlig hilfsbedürftig und bettlägerig war, ist wieder fähig, zu gehen und kann sich selbst versorgen. Die abgebildeten Schriftproben demonstrieren die Besserung. Die klinische Untersuchung und der elektroenzephalographische Befund lassen jedoch annehmen, daß die bestehende Hirnschädigung zum Teil schon irreversibel ist, was durch den langen Verlauf ohne Behandlung ohne weiteres zu erklären ist. Die jüngere Schwester war ebenfalls bei Beginn der Behandlung pflegebedürftig, wenn auch noch nicht bettlägerig. Sie hat sich seit Beginn der Penicillamingabe im November 1962 so gut erholt, daß sie am 1. Mai 1964 eine Arbeitsstelle als Schreibhilfe in einem Büro annehmen konnte. Nebenwirkungen der Therapie mit D-Penicillamin sind nicht

aufgetreten, laufende Kontrollen des Blutbildes, des Urins und der Serumlabilitätsreaktionen sowie der Elektrophorese ließen keine krankhaften Abweichungen erkennen. Der Vergleich der Schriftproben vom November 1962 bis Januar 1964 bringt besonders eindringlich die klinische Besserung zum Ausdruck.

Auf Grund der eigenen Beobachtungen erhebt sich die Forderung nach einer Frühdiagnose der Wilsonschen Krankheit, da in solchen Fällen die Therapie einsetzen kann, bevor irreversible Organschäden vorliegen.



Abb. 1 Kayser-Fleischerscher Kornealring.

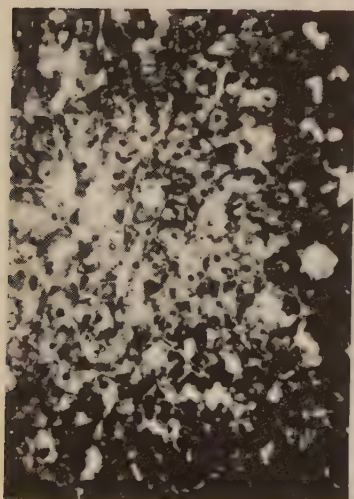


Abb. 2 Verfettung des Lebergewebes, Sudanfärbung, 190-fach

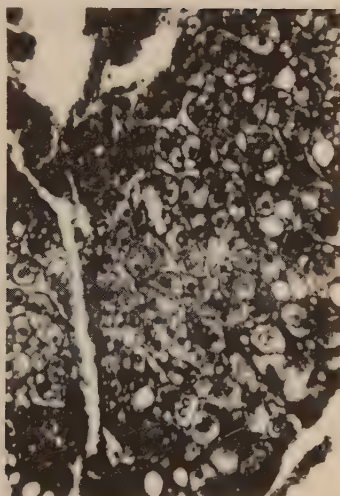


Abb. 3 Bindegewebeinlagerung in der Leber, van-Gieson-Färbung, 180-fach

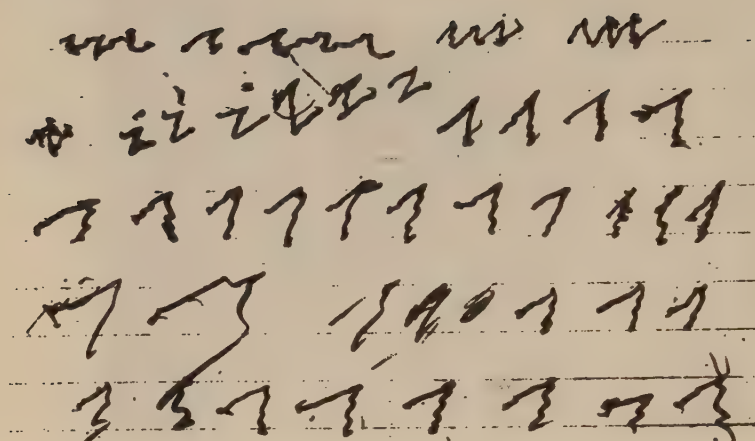


Abb. 4 Schriftproben der Patientin Eugenie H. November 1962
(Beginn der Penicillamin-Behandlung)

Ich, Eugenie H. H.
Kaltzingenpl. 3, 8
möchte mich noch
Ihre Mühe bedanken
sollern diese Zeilen

Abb. 5 Ende Dezember 1962

Ichte ich Ihnen mitteilen,
 die Kapseln am Dienstag
 morgen zu Ende sind
 grüßt Sie dankbarst

Abb. 6 Februar 1963

um Sie so gut es möchten an die
 Rechnung quittieren. Mutti hat es
 in Medizin gebracht, übersehen u. so
 Krankenkasse kein Geld aus.
 Bitte um ungehinderte Rücksendung
 dieser Rechnung. Frankfurter Courant
 .., Im Voraus besten Dank!

Abb. 7 April 1963

Ihren Brief haben wir erhalten.
 Von Ihrem Telefongespräch
 erzählt.

Ich ^{fuhr} heute gleich in die Stadt u.
 me besorgt, d. h. heute hatte die
 nur noch einen CT 16 Colon am.
 2. Film habe ich bestellt u. bekom
 am Laufe dieser Woche. 1 je Mitt

Abb. 8 Ende Juli 1963

gesundheitlich geht es uns soweit
 ganz gut.
 Einen Überweisungsschein habe ich
 kürzlich wieder an das Krankenhaus
 Barmh. Beider geschickt.

Immer noch

Freundliche Grüße
 Eugenie Mutter

Abb. 9 Januar 1964, die Schrift unterscheidet sich nicht mehr von der
 Schrift eines Gesunden.

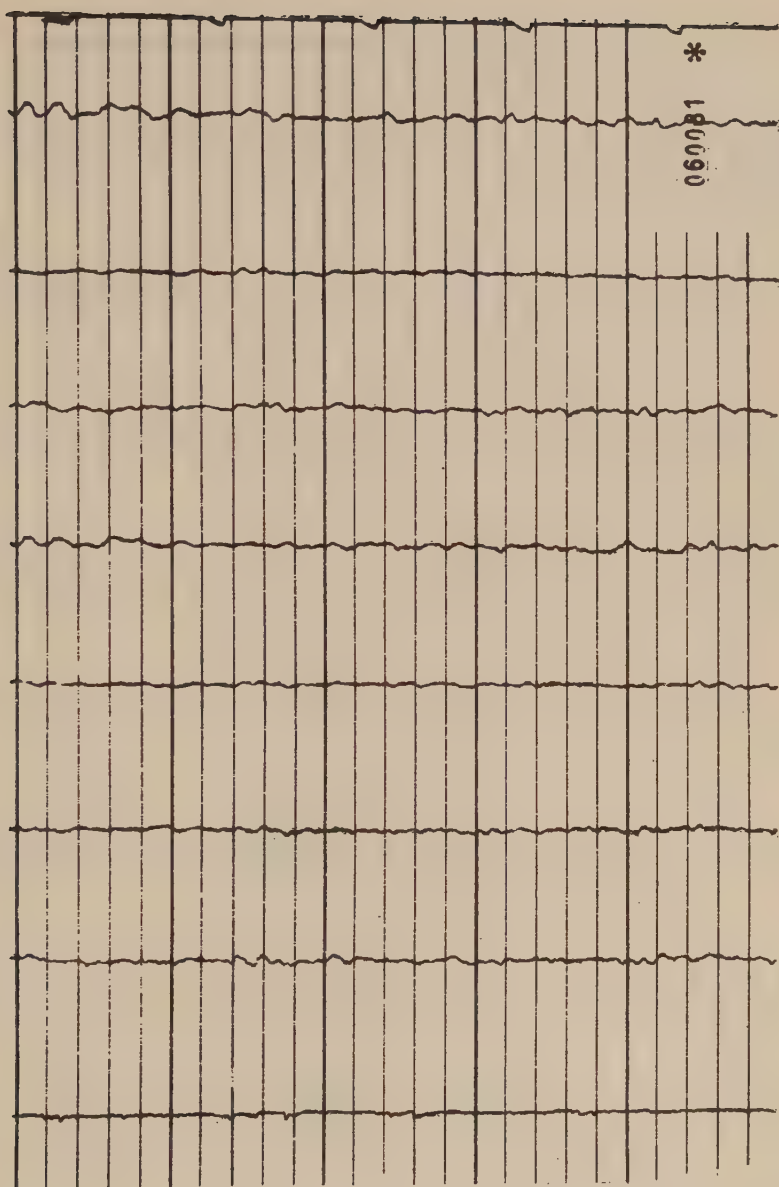


Abb. 10 EEG-Ableitung der Patientin Eugenie H., Längsreihe, Ableitung am wachen Patienten mit geschlossenen Augen. Auffällig flacher Kurvenverlauf bei gleichzeitiger Verlangsamung.

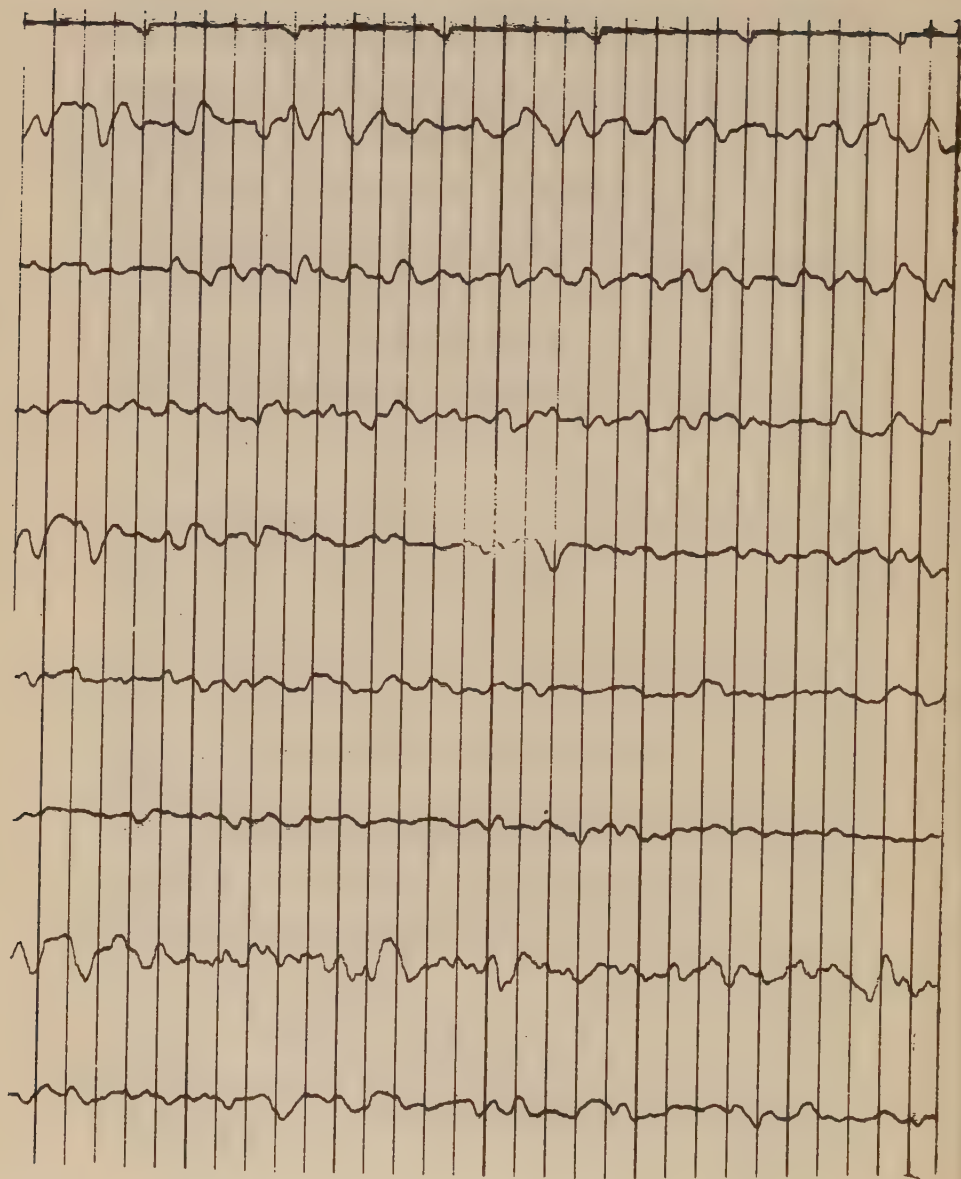


Abb. 11 EEG-Ableitung der Patientin Elisabeth H., Längsreihe. Vermehrte Dysrhythmie bei allgemeiner Verlangsamung.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Abood L. G., Gibbs F. A., Gibbs E.:
Comparative study of ceruloplasmin in schizophrenia and other disorders. Arch. Neurol. Psychiatr., Chicago 77 (1957), 643.
2. Adelstein S. J., Commbs T. L., Vallee B. L.:
Metalloenzymes and myocardial infarction. New. England J. Med. 255 (1956), 105.
3. Aisen P., Schorr J. B., Morell A. G., Gold R. Z., Scheinberg H. I.:
A rapid screening test for deficiency of plasma ceruloplasmin and its value in the diagnosis of Wilson's disease. Amer. J. Med. 28 (1960), 550.
4. Akerfeldt S.: Oxidation of N-N-dimethyl-p-phenylene diamine by serum from patients with mental disease. Science 125 (1957), 117.
5. Alzheimer A.: siehe unten unter 95.
6. Andrianoff: zitiert nach Lüthy (133).
7. Aposhian H. V., Wolff S. M., Rhea W. G.:
Arch. Biochem. and Biophys. 71 (1957), 442;
zitiert nach Heyl (92).
8. Aposhian H. V.: in "Metal binding in medicine", herausg. von M. J. Seven (187), *ibid.* S. 291 ff.
9. Aposhian H. V.: in: Wilson's disease, herausg. von J. M. Walshe (210), *ibid.* S. 52 ff.
10. Aprison M. H., Nanson K. M., Austin D. C.:
Studies of serum oxidase (ceruloplasmin) inhibition by tryptophan metabolites. Journ. nerv. mental Dis. 128 (1959), 249 - 255.

11. Barnes und Hurst, Brain 47 (1924); 48 (1925); 49 (1926); 52 (1929),
zitiert nach Lüthy (133).
12. Bearn A. G.: Genetic and biochemical aspects of Wilson's disease,
Amer. J. Med. 15 (1953), 442.
13. Bearn A. G.: Wilson's disease. An inborn error of metabolism with
multiple manifestations, Amer. J. Med. 22 (1957), 747.
14. Bearn A. G., Kunkel H. G.:
Biochemical abnormalities in Wilson's disease. J. Clin.
Invest. 31 (1952), 616.
15. Bearn A. G., Kunkel H. G.:
Abnormalities of copper metabolism in Wilson's disease
and their relationship to aminoaziduria, J. Clin. Invest.
33 (1954), 400.
16. Bearn A. G., Kunkel H. G.:
Localization of Cu^{64} in serum fractions following oral
administration. An alteration in Wilson's disease. Proc.
Soc. Exper. Biol. and Med. 85 (1954), 44.
17. Bearn A. G., Kunkel H. G.:
Metabolic studies in Wilson's disease, using Cu^{64} , J.
Labor. and Clin. Med. 45 (1955), 623.
18. Bearn A. G., Kunkel H. G.:
Wilson's disease, Ergebn. Inn. Med. N. F., Bd. 7,
S. 147, Springer-Verlag, Berlin 1956.
19. Bearn A. G., Yü T. F., Ritterband A. G., Gutman A. G.:
Renal clearance studies in Wilson's disease. Federat.
Proc. 15 (1956).
20. Berke H., Rothstein A.:
Aminoaziduria in uranium poisoning, J. Pharmacol. and
Exper. Therap. 95 (1949), 198.

21. Bickel H.: Zur Biochemie der Wilsonschen Krankheit, Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med., Wiesbaden 1955, S. 402.
22. Bickel H.: Neuere Erkenntnisse zur hepatozerebralen Degeneration (Wilsonsche Krankheit), Mod. Probl. Paediatr., Karger Basel/New York 1957, 3, 215.
23. Bickel H.: Die Wilsonsche Krankheit als Stoffwechselproblem, Dtsch. Med. Wschr. 83 (1958), 766.
24. Bickel H.: Attempts at caeruloplasmin substitution in Wilson's disease, in "Wilson's disease", herausg. von J. M. Walshe (210).
25. Bickel H., Neale F. C., Hall G.:
A clinical and biochemical study of hepatolenticular degeneration (Wilson's disease), Quart. J. Med. N. S. 26 (1957), 527.
26. Bickel H., Schultze H. E., Grüter W., Göllner I.:
Versuche zur Caeruloplasminsubstitution bei der hepatozerebralen Degeneration, Klin. Wochenschr. 34 (1956), 961.
27. Bickel H.: Störungen der Aminosäuren- und Zuckerrückresorption im proximalen Tubulus, Mschr. Kinderheilk. 106 (1958), 162.
28. Bickel H.: Hepatozerebrale Degeneration (Wilsonsche Krankheit), in: Erbliche Stoffwechselkrankheiten, herausg. von F. Linneweh, Urban-Schwarzenberg, München/Berlin 1962.
29. Bielschowski M., Hallervorden J.:
Symmetrische Einschmelzungsherde im Stirnhirn beim Wilson Pseudosklerosekomplex, J. Psych. Neurol. 42 (1931), 177.

30. Blaha H., Gastager H., Tschabitscher H. und Wewalka H.:
Die Aminoazidurie im Rahmen der Stoffwechselstörungen
bei hepatolentikulären Erkrankungen (Morbus Wilson und
Pseudosklerose), Wien. klin. Wschr. 66 (1954), 915.
31. Blaschko H., Levine W. G.:
A comparative Study of hydroxyindole oxidase, Brit. J.
Pharmacol. 15 (1960, 625-633).
32. Bolten:
Nederl. Tijdschr. Geneesk. 68, 1. Hälfte A., 1924,
zitiert nach Lüthy (133).
33. Boulding J. E.: Treatment of Wilson's disease with D-Penicillamine
in: Wilson's disease, herausg. von J. M. Walshe (210).
35. Boulding J. E., Baker R. A.:
The Lancet II (1957), 985, zitiert nach Heyl (92).
36. Brenner W.: Die Bedeutung des Kupfers in Biologie und Pathologie
unter besonderer Berücksichtigung des wachsenden Orga-
nismus, Erg. Inn. Med. N. F., Bd. 4, S. 806, Springer-
Verlag, Berlin 1953.
37. Broman L.: Separation and characterisation of two caeruloplasmins
from human serum, Natuer, Lond. 182 (1958), 1955.
38. Broman L.: Wilson's disease. From a correspondent, Lancet II,
1294 (1960), zitiert nach Bickel (28).
39. Bush J. A., Markowitz J. P., Mahoney J. P., Gubler C. J., Cartwright
G. E., Wintrobe M. M.:
Studies on copper metabolism. XVI: Radioactive copper
studies in normal subjects and in patients with hepatolen-
ticular degeneration, J. clin. Invest. 34 (1955), 1766.

40. Butterworth C. E., Gubler C. J., Cartwright G. E., Wintrobe M. M.:
Studies on copper metabolism. XXVI: Plasma copper
in patients with tropical sprue, *Proc. Soc. exp. Biol.*,
N. Y., 98 (1958), 594 - 597.
41. Cameron G. R., Burgess F., Trenwith V. S.:
The possibility of toxic effects from 2,3-dimercaptopro-
panol in conditions of impaired renal or hepatic function,
Brit. J. Pharmacol. 2 (1946/47), 59.
42. Cartwright G. E.:
Copper metabolism in human subjects. A symposium on
copper metabolism, Ed. by W. D. Elroy and B. Glass,
Baltimore 1950, the John Hopkins Press.
43. Cartwright G. E., Gubler C. J., Wintrobe M. M.:
Studies on copper metabolism. XI. Copper and iron
metabolism in the nephrotic syndrome, *J. clin. Invest.*
33 (1954), 685.
44. Cartwright G. E., Hodges R. E., Gubler C. J., Mahoney J. P., Daum
K., Wintrobe M. M., Bean W. B.:
Studies on copper metabolism. XIII. Hepatolenticular
degeneration, *J. Clin. Invest.* 33 (1954), 1487.
45. Cartwright G. E., Bush J. A., Markowitz H., Mahoney J. P.,
Gubler C. J.: Further studies on the abnormalities in the metabolism
of copper in Wilson's disease, *J. clin. Invest.* 34
(1955), 925.
46. Cartwright G. E., Markowitz H., Shields G. S., Wintrobe M. M.:
Studies on copper metabolism, XXIX. A critical ana-
lysis of serum copper and caeruloplasmin concentrations
in normal subjects, patients with Wilson's disease and
relatives of patients with Wilson's disease, *Amer. J.*
Med. 28 (1960), 555.

47. Chalmers T. C., Iber F. L., Uzman L. L.:
Hepatolenticular degeneration (Wilson's disease) as a
form of idiopathic cirrhosis, New. England J. Med.
256 (1957), 235.
48. Clayton B. E., Patrick A. D.:
in Lancet II (1961), 909, zitiert nach Heyl (92).
49. Cooper A. M., Eckhardt R. D., Falcoon W. W., Davidson C. S.:
Investigation of the aminoaciduria in Wilson's disease
(hepatolenticular degeneration): Demonstration of a
defect in renal function, J. clin. Invest. 29 (1950) 265.
50. Cumings J. N.: The copper and iron content of brain and liver in the
normal and in the hepatolenticular degeneration, Brain 71
(1948), 410.
51. Cumings J. N.: The effects of BAL in hepatolenticular degeneration,
Brain 74 (1951), 10.
52. Cumings J. N.: The Treatment of hepatolenticular degeneration, Proc.
Soc. Roy. Med. 52 (1959), 2.
53. Cumings J. N.: Some aspects of metabolic abnormalities in extrapyrami-
dal diseases, p. 172. 1. Congrès Intern. des Sciences
Neurol., Brüssel 1957.
54. Curzon G.: Effects of chymotrypsin on caeruloplasmin, Nature,
Lond. 181 (1958), 115.
55. Curzon G.: The chemistry and biochemistry of caeruloplasmin,
Proc. Roy. Soc. Med. 52 (1959), 64.
56. Curzon G.: The effects of some iron and chelating agents on the
oxidase activity of caeruloplasmin, Biochem. Journ.
77. (1960), 66.
57. Curzon G.: Some properties of coupled iron-caeruloplasmin oxida-
tion systems, Biochem. J. 79 (1961), 656.

58. Curzon G., O'Reilly S.:
A coupled iron-caeruloplasmin oxidation system,
Biochem. Biophys. Res. Comm. 2 (1960), 284.
59. Curzon G., Vallet L.:
The purification of human caeruloplasmin, Biochem. J.
74 (1960), 279.
60. Curzon G.: Biochemischer Teil: Caeruloplasmin in: "Erbliche
Stoffwechselkrankheiten", herausg. von F. Linneweh,
Urban & Schwarzenberg, München-Berlin.
61. Degkwitz R.: Concerning unusual manifestations in a case of hepatolen-
ticular degeneration, Arch Neurol. Psychiat. 194 (1956),
302.
62. Denny-Brown D.:
Abnormal copper metabolism and hepatolenticular de-
generation, Res. Publ. Ass. Nerv. Ment. Dis., N. Y.
32 (1953), 190.
63. Denny-Brown D, Porter H.:
The effect of BAL on hepatolenticular degeneration,
New. England J. Med. 245 (1951), 917.
64. Duckett S., France N. E., Wallis P. G.:
Clinical and pathological findings in a case of hepatolen-
ticular degeneration treated with Penicillamine, J. Neurol.
Neurosurg. Psychiat. 25 (1962), 374.
65. Dudley H. R., Holland:
New England J. Med. 252 (1955), 331, zitiert nach
Moeschlin (142).
66. Eaglesfield P.: The chemistry of penicillamine. In Wilson's disease,
herausg. von J. M. Walshe (210).
67. Earl C. J., Moulton M. J., Selverstone B.:
Metabolism of copper in Wilson's disease and in normal
subjects. Studies with Cu⁶⁴, Am. J. Med. 17(1954), 205.

68. Enger E.: Wilson's disease. Reprot of a case with normal serum caeruloplasmin level, *Acta Med. Scand.* 163 (1959), 121.
69. Fellers F. X., Shahidi N. T.: The nephrotic syndrome induced by penicillamine therapy, *Amer. J. Dis. Child.* 98 (1960), 669.
70. Fister W. P., Boulding J. E., Baker R. A.: The treatment of hepatolenticular degeneration with penicillamine with report of two cases, *Canad. med. Ass. J.* 78 (1958), 99.
71. Fleischer B.: Über eine eigenartige, bisher unbekannte Krankheit (gekennzeichnet durch Tremor, bräunliche Pigmentierungen bestimmter Gewebe, insbesondere der Hornhaut-peripherie), *Dt. Z. Nervenheilk.* 44 (1912), 179.
72. Franklin E. C., Baumann A.: Liver dysfunction in hepatolenticular degeneration, *Amer. J. Med.* 15 (1953), 450.
73. Frerich F. T.: *Klinik der Leberkrankheiten.* 2. Bd., S. 62, Fr. Vieweg & Sohn, Braunschweig 1861.
74. Garland H., Summer D.: The treatment of Wilson's disease. In: *Wilson's disease*, herausg. von J. M. Walshe (210).
75. Gastager H., Hornykiewicz O., Tschabitscher H.: Das Verhalten des Serumkupfers und der p-Phenoloxydase-aktivität bei klinischen und subklinischen Formen der hepatolenticulären Erkrankung, *Wien. Z. Nervenheilk.* 9 (1954), 312.
76. Gastager H., Tschabitscher H.: Über die prognostische Bedeutung subklinischer Formen der hepatolenticulären Degeneration, *Münch. med. Wschr.* 100 (1958), 1961.

77. Gedigk P., Pioch W.:
Über die Speicherung von Schwermetallverbindungen in
mesenchymalen Geweben, Ziegler's Beitr. path. Anat.
116 (1955), 124.
78. Gerlach W.: Untersuchungen über den Kupfergehalt menschlicher
(und tierischer) Organe, Virchows Arch. path. Anat.
294 (1935), 171.
79. Gerlach W.: Über den Kupfergehalt mancher Organe des Menschen in
besonderen Fällen, Virchows. Arch. path. Anat. 295
(1935), 394.
80. Gilsanz V., Segovia J. M., Mendoza H. C.:
Contribution to study of Wilson's disease, A.M.A. Arch.
Int. Med. 95 (1955), 727.
81. Gitlin D., Janeway C. A.:
Turnover of the copper and protein moieties of caerulo-
plasmin, Nature, Lond. 185 (1960), 693.
82. Glazebrook A. J.:
Wilson's disease, Edinburgh Med. J. 52 (1945), 83.
83. Goodman L. S., Gilman A.:
The pharmacological basis of therapeutics, 9. 943.
New York 1955, Macmillan Co.
84. Gubler C. J., Cartwright G. E., Taylor D. S., Eichwald E. J.,
Wintrobe M. M.:
Chronic manganese and copper poisoning in rats and its
possible relation to hepatolenticular degeneration in man.
Fed. Prod. 12 (1953), 415.
85. Gubler C. J., Lahey M. E., Cartwright G. E., Wintrobe M. M.:
Studies on copper metabolism. IX. The transportation
of copper in blood, J. Clin. Invest. 32 (1953), 405.

86. Hagberg B., Axtrup S., Berfenstam R.:
Heavy metals (iron, copper, zinc) in the blood of the
foetus and the infant. *Etudes neo-natales*, 2 (1953), 81.
87. Hall H. C.:
La dégénération hépatolenticulaire. Masson et Co.,
Paris 1921.
88. Haurowitz F.:
Über eine Anomalie des Kupferstoffwechsels,
Hoppe-Seylers Zschr. physiol. Chem. 190 (1930), 72.
89. Hassler R.:
Die hepatolenticuläre Degeneration (Wilsonsche Krank-
heit) in *Handb. Inn. Med.*, Bd. V/3, S. 871 ff.,
4. Aufl. Springer Verlag, Berlin 1953.
90. Heilmeyer L., Keiderling W., Stüwe G.:
Kupfer und Eisen als körpereigene Wirkstoffe und ihre
Bedeutung beim Krankheitsgeschehen. Gustav-Fischer-
Verlag, Jena 1941.
92. Heyl W.:
Pharmazeutische Fabrik, Berlin;
Metalcaptase-Prospekt (1964).
93. Heller G. L., Kooi K. A.:
The EEG in hepatolenticular degeneration. *Electroenceph.
clin. Neurophys.* 84 (1952), 110.
94. Hitzig W. H.:
Das Bluteiweißbild beim gesunden Säugling. *Helv. paediat.
acta* 16 (1961), Fasc. 1, 46.
95. Hösslin C. v., Alzheimer A.:
Ein Beitrag zur Klinik und pathologischen Anatomie der
Westphal-Strümpellschen Pseudosklerose. *Z. Neurol.* 8
(1912), 183.
96. Hollister L. E., Cull V. L., Gonda V. A., Kolb F. O.:
Hepatolenticular degenerationen. *Amer. J. Med.* 28
(1960), 623.

97. Holmberg C. C., Laurell C. B.:
Investigations in serum copper. I. Nature of serum copper and its relation to the binding protein in human serum. *Acta chem. Scand.* 1 (1947), 744. II. Isolation of copper containing protein and a description of some of its properties. *Acta chem. Scand.* 2 (1948), 550.
98. Holmberg C. C., Laurell C. B.:
Oxidase reactions in human plasma caused by caeruloplasmin. *Scand. J. Clin. Labor. Invest.* 3 (1951), 103.
99. Holmberg C. G., Laurell C. B.:
Investigations in serum copper. III. Caeruloplasmin as an enzyme. *Acta chem. Scand.* 5 (1951), 476.
100. Hornbostel H.: Neuere Erkenntnisse über das hepatolenticuläre Syndrom. *Schweiz. med. Wschr.* 84 (1954), 7.
101. Horst W.: Transport und Bildung im Serum. *Klin. Wschr.* 32 (1954), 691.
102. Iber F. L., Chalmers T. C., Uzman L. L.:
Studies of protein metabolism in hepatolenticular degeneration. *Metabolism* 6 (1957), 388.
103. Jasinski B., Roth O.:
Larvierte Eisenmangelkrankheit. Benno-Schwabe-Verlag, Basel 1954.
104. Johnston F. A., Mac Millan T. J., Evans E. R.:
Perspiration as a factor influencing the requirement for calcium and iron. *J. Nutrit.* 42 (1950), 285.
105. Judd E. S., Dry T. J.:
The significance of iron and copper in the bile of man. *J. Labor. Clin. Med.* 20 (1935), 609.
106. Kautzsch E.: Leberbefunde bei Diabetes mellitus. *Med. Mschr.* 17 (1963), 229.

107. Kautzsch E.: persönliche Mitteilung.
108. Kehrer F.: Zur Ätiologie und Nosologie der Pseudosklerose Westphal-Wilson. Zschr. Neurol. 129 (1930), 488.
109. Kety S. S.: Biochemical theories of schiziphrenia. Science 129 (1959), 1590.
110. Kimmel J. R., Markowitz H., Brown D. M.: Some chemical and physical properties of erythrocuprein. J. biol. Chem. 234 (1959), 46.
111. Klotz I. M.: In: The mechanism of enzyme action, pp. 257 ff. Eds. W. D. McElroy and B. Glass. The John Hopkins Press, Baltimore 1954.
112. Környey: Dtsch. Zeitschr. Nervenheilk. 108 (1929); zitiert nach Lüthy (133).
113. Konowalow N. W.:
Histopathologie der hepatolentikulären Degeneration.
1. Mitt. Über die Entstehung der Alzheimer Glia. Z. Neurol. 169 (1940), 220.
2. Mitt. Histopathologie der Rindenerweichungen Z. Neurol. 171 (1941), 200.
114. Lahey M. E., Behar M., Viteri F., Scrimshaw N. S.:
Values for copper, iron and iron-binding capacity in the serum of kwashiocor. Pediatrics 22 (1958), 72.
115. Lang N., Renschler H. E.:
Untersuchungen zum Ort der Zöruloplasminbildung mit Radiokupfer. Z. ges. exper. Med. 130 (1958), 203.
116. Lange J.: Habilitationsschrift 1956, Universität Bonn.
117. Lange J.: Eisen, Kupfer und Eiweiß am Beispiel der Leberkrankheiten. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1958.

118. Lange J.: In Wilson's disease, herausg. von J. M. Walshe (210).
119. Lange J.: Über die Langzeitbehandlung des Morbus Wilson mit Penicillamin. Dtsch. Z. Nervenheilk. 183 (1961), 63.
120. Lange J.: Über den klinisch asymptomatischen Morbus Wilson. Dtsch. med. Wschr. 87 (1963), 541.
121. Lange J.: Zur Diagnostik und Therapie der hepatozerebralen Degeneration (Morbus Wilson), Dtsch. med. Wschr. 88 (1963), 896.
122. Lange J.: Behandlung eines Wilsonsyndromes. Med. Klinik 58 (1963), 160.
123. Lange J.: Die Therapie der Schwermetallspeicherungen und -vergiftungen mit Komplexbildnern. Berliner Med. 15 (1964), 109.
124. Lange J.: Zur Diagnostik und Therapie der hepatozerebralen Degeneration, Verh. Dt. Ges. Inn. Med., Wiesbaden 1964, im Druck.
125. Lange J.: persönliche Mitteilung.
126. Lange J., Hager H.: Über die Wilsonsche Krankheit, zugleich ein Beitrag zur Penicillamintherapie. Zschr. Kinderheilk. 84 (1960), 125.
127. Lange J., Böhm, Bister, Frohmann: zitiert nach Lange (123).
128. Laurell C. B.: Neuere Erkenntnisse auf dem Gebiet des Kupferstoffwechsels. 5. Congr. Soc. Europ. d'Hématologie, Freiburg/Br., S. 111, Springer Verlag, Berlin.
129. Laurell C. B.: Metall-binding plasma proteins and cation transport. In: The plasma proteins", Vol. 1, pp. 349 ff. Ed. F. W. Putnam, Academic Press, New York and London 1960.

130. Leverton R. M.: The copper metybolism in young woman. J.Nutrit. 17 (1939), 17.
131. Lichtenstein B. W., Gore I.:
Wilson's disease - chronic form. A. M. A. Arch. Neurol. and Psychiat. 73 (1955), 13.
132. Litlin R. B., Goldstein N. P., Randall R. V., Power M. H., Diessner G. R.:
Effect of D-L-penicillamine on the urinary excretion of copper and calcium in hepatolenticular degeneration (Wilson's disease). Neurology 10 (1960), 123.
133. Lüthy F.:
Über die hepatolentikuläre Degeneration (Wilson-Westphal-Strümpell). Dtsch. Zschr. Nervenheilk. 123 (1932), 101.
134. Mahoney J. P., Snadberg A. A., Gubler C. J., Cartwright G. E., Wintrobe M. M.:
Uric acid metabolism in hepatolenticular degeneration. Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 88 (1955), 427.
135. Mandelbrote B. M., Stanier M. W., Thompson R. H. S., Thruston M.N.:
Studies on copper metabolism in demyelinationg diseases of the central nervous system. Brain 71 (1948), 212.
136. Markowitz H., Gubler C. J., Mahoney J. P., Cartwright G. E., Wintrobe M. M.:
Studies on copper metabolism. XIV. Copper, caerulo-plasmin and oxydase-activity in sera of normal human subjects, pregnant woman and patients with infection, hepatolenticular degeneration and nephrotic syndrom. J. clin. Invest. 34 (1955), 1498.
137. Markowitz H., Cartwright G. E., Wintrobe M. M.:
Studies on copper metabolism. XXVII. The isolation and properties of an erythrocyte cuproprotein (erythrocuprein). J. biol. Chem. 234 (1959), 40.

138. Matthews W. B.: The absorption and excretion of radiocopper in hepatolenticular degeneration. *J. Neurol. Neurosurg. and Psychiatr.* 17 (1954), 242.
139. Matthews W. B., Milne M. D., Bell M.:
The metabolic disorder in hepatolenticular degeneration. *Quart. J. Med.* 84 (1952), 425.
140. Menghini G.: Probleme der Leberbiopsie. *Gastroenterologie* 35 (1958), 190.
141. Mitchell H. H., Hamilton T. S.:
The dermal excretion under controlled environmental conditions of nitrogen and minerals in human subjects, with particular reference to calcium and iron. *J. Biol. Chem.* 178 (1949), 345.
142. Moeschlin S.: *Schweiz. med. Wschr.* 87 (1957), 1091; zitiert nach Moeschlin (143).
143. Moeschlin S.: *Klinik und Therapie der Vergiftungen*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1964.
144. Morell A. G., Shapiro J. R., Scheinberg I. H.:
Copper binding protein from human liver. In: *Wilson's disease*, herausg. von J. M. Walshe (210).
146. Morell A. G., Scheinberg I. H.:
Heterogeneity of ceruloplasmin. *Science* 131 (1960), 930.
147. Neale F. C., Fischer-Williams M.:
Copper metabolism in normal adults and in clinically normal relatives of patients with Wilson's disease. *J. clin. Pathol.* 11 (1958), 441.

148. Okinaka S., Yoshikawa M., Toyoda M., Mozai T., Toyokura Y.
Kameyama M.: Pathogenesis of hepatocerebral disease. II. Histochemical study of copper of liver and brain in Wilson's disease. A. M. A. Arch. Neurol. and Psychiat. 72 (1954), 573.
149. Opalski H.: Über eine besondere Art von Gliazellen bei der Wilson-Pseudosklerose-Gruppe. Z. Neurol. 124 (1930), 420.
150. Palmer J. F., Drew A. L., Chenoweth M. B.:
Tissue copper determinations in a case of hepatolenticular degeneration treated with BAL (dimercaprol). Univ. Michigan Med. Bull. 19 (1953), 308.
151. Popper H., Schaffner F.:
The hepatic lesion in Wilson's disease. In: Wilson's disease, herausg. von J. M. Walshe (210).
151. Popper H., Schaffner F.:
Die Leber, Struktur und Funktion. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1961, SS. 47 ff. SS. 627 ff.
152. Porter H.: Copper excretion in the urine of normal individuals and of patients with hepatolenticular degeneration. Arch. Biochem. and Biophys. 31 (1952), 262.
153. Rabinowitsch I. M.:
The copper content of urine of normal individuals. J. Biol. Chem. 100 (1933), 479.
154. Ravesteyn A. H. v.:
Metabolism of copper in man. Acta med. Scand. 118 (1944), 163.
155. Ravin H. A.: Lancet II (1956), 726; zitiert nach Lange (121).
156. Reiff B., Schnieden H.:
Plasma copper and iron levels and plasma p-phenylene diamine oxidase activity in Kwashiorkor. Blood 14 (1959), 967.

157. Richterich R., Gautier E., Stillhart H., Rossi E.:
The heterogeneity of caeruloplasmin and the enzymatic defect in Wilson's disease. *Helv. paediat. Acta* 15 (1960), 424.
158. Richterich R., Rossi E., Stillhart H., Gautier E.:
The heterogeneity of caeruloplasmin in the newborn.
In: *Wilson's disease*, herausg. von J. M. Walshe (210).
159. Rothstein A., Berke H.:
Aminoaciduria in uranium poisoning. *J. pharm. and exper. Ther.* 95 (1949), 179.
160. Rotter W.: *Z. Neurol.* 111 (1927; zitiert nach Lüthy (133).
161. Rumpel: *Dtsch. Z. Nervenheilk.* 49 (1913); zitiert nach Lüthy (133).
162. Russ E. M., Raymunt J.:
Influence of oestrogens on total serum copper and caeruloplasmin. *Proc. Soc. exper. Biol. Med., N. Y.*, 92 (1956). 465.
163. Sachs A., Levine V. E., Schmitt A., Hughes R.:
Rise in serum copper following oral administration of copper sulfate. *Proc. Soc. exper. Biol. Med., N. Y.*, 46 (1941), 192.
164. Sachs A., Levine V. E., Hill F. C., Hughes R.:
Copper and iron in human blood *A.M.A. Arch. Int. Med.* 71 (1943), 489.
165. Sass-Kortschak A., Glatt B. S., Leeming J. M., Muir F. A.:
A study of heterozygosity in Wilson's disease. *Amer. J. Dis. Child.* 98 (1959), 631.
166. Sass-Kortschak A., Cherniak M., Geiger D. W., Slater R. J.:
Observations on caeruloplasmin in Wilson's disease. *J. clin. Invest.* 38 (1959), 1672.

167. Saunders B., Miller O., Richard M.:
Preparations of caeruloplasmin. Arch. Biochem.
Biophys. 84 (1959), 60.
168. Schaffner F., Sternlieb I., Barka T., Popper H.:
Hepatocellular changes in Wilson's disease, histochemi-
cal and electron microscopic studies. Amer. J. Path.
41 (1962), 315.
169. Schaltenbrand G.:
Die Nervenkrankheiten. Georg Thieme-Verlag,
Stuttgart 1951.
170. Schaltenbrand G.:
Die Nervenkrankheiten. In: Lehrbuch der Inneren Medi-
zin, herausg. von H. Dennig. Georg Thieme-Verlag,
Stuttgart 1961.
171. Schechter M. M., Jones Ch. A.:
Hepatolenticular degeneration. Review of the literature
and report of a case with dimercaprol (BAL-) therapy.
A. M. A. Arch. Int. Med. 91 (1953), 541.
172. Scheinberg I. H., Gitlin D.:
Deficiency of caeruloplasmin in patients with hepatolen-
ticular degeneration (Wilson's disease). Science 116
(1952), 484.
173. Scheinberg I. H., Cook C. D., Murphy J. A.:
The concentration of copper and caeruloplasmin in
maternal and infant plasma at delivery. J. clin. Invest.
33 (1954), 963.
174. Scheinberg I. H.:
Relation of caeruloplasmin and plasma copper to hepato-
lenticular degeneration (Wilson's disease). In: Neuroche-
mistry, pp. 52 ff. Ed. by Korey S. R. and Nurnberger
J. I., London 1956. Cassell.

175. Scheinberg I. H., Morel A. G.:
Exchange of ceruloplasmin copper with ionic Cu^{64} with
reference to Wilson's disease. J. clin. Invest. 36 (1957),
1193.
176. Scheinberg I. H., Morell A. G. Harris R. S., Berger A.:
Concentration of ceruloplasmin in plasma of schiziphenic
patients. Science 126 (1957), 925.
177. Scheinberg I. H., Morell A. G., Harris R. S., Dubin D. D.:
Some aspects of the relation of ceruloplasmin to Wilson's
disease. Neurology 8 (1958), 44.
178. Scheinberg I. H., Sternlieb I.:
The liver in Wilson's disease. Gastroenterology 37 (1959),
550.
179. Scheinberg I. H., Sternlieb I.:
Coppermetabolism. Pharmacol. Reviews 12 (1960), 355.
180. Scheinberg I. H., Sternlieb I.:
The long-term management of hepatolenticular degene-
ration (Wilson's disease). Amer. J. Med. 29 (1960), 316.
181. Schorr J., Morell A. G., Scheinberg I. H.:
Studies of serum caeruloplasmin during early infancy.
A. M. A. J. dis. Child. 96 (1958), 541.
182. Schreier K.: Die hepatolenticuläre Degeneration (Wilsonsche Krank-
heit). Handb. Inn. Med. VII/2, S. 827 ff. Springer-Ver-
lag Berlin, 1955.
183. Schubert G. H., Maurer W., Riezler F. N.:
Radioaktive Indikatoren bei Untersuchungen über den
Kupferstoffwechsel. Zschr. inn. Med. 3 (1948), 170.
184. Schubert G. H., Maurer W., Riezler F. N.:
Indikatoruntersuchungen mit Radiokupfer. Der Mechanis-
mus der Kupferabsorbtion bei Zufuhr verschieden hoher
physiologischer Kupferdosen und nach Vorbehandlung mit
Kupfer und Eisen. Z. inn. Med. 3 (1948), 178.

185. Schubert G. H., Riezler F. N.:
Indikatoruntersuchungen mit Radiokupfer beim Menschen.
Klin. Wschr. 25 (1947), 304.
186. Schuppli R.: Über den Zusammenhang zwischen Penicillinallergien
und Pilzinfektionen. Dtsch. med. Wschr. 87 (1962),
333.
187. Seven M. J., K iman B., Peterson R. E.:
Clinical studies with penicillamine in hepatolenticular
degeneration. Amer. J. Med. Sci. 237 (1959), 49; und
Metal binding in Medicine, herausg. von Seven M. J.,
Lippincott Comp., Philadelphia 1960.
188. Sherlock Sh.: Hepatic aspects of Wilson's disease. In: Wilson's disease,
herausg. von J. M. Walshe (210).
189. Sherwin A. L., Beck I. T., McKenna R. D.:
Canac. med. Ass. J. 83 (1960), 160; zitiert nach Lange
(120).
190. Siemerling E., Oloff H.:
Pseudosklerose (Westphal-Strümpell) mit Cornealring
(Kayser-Fleischer) und doppelseitiger Scheinkatarakt, die
nur nach seitlicher Beleuchtung sichtbar ist und die nach
der Verletzung durch Kupfersplitter entstehenden Katarak-
ten ähnlich ist. Klin. Wschr. 1 (1922), 1087;
191. Spielmeyer W.: Die histopathologischen Zusammenhänge der Wilsonschen
Krankheit und der Pseudosklerose. Z. Neurol. 111 (1927),
159.
192. Spöndlin H.: Die enterale Eisenaufnahme und Speicherung bei Mangel-
diät und toxischer Leberschädigung im Tierversuch.
Zschr. exper. Med. 124 (1954), 131.
193. Steger J., Steger R.:
Die Störungen des Kupfer- und Aminosäure-Stoffwechsels
bei der hepatozerebralen Degeneration und deren Behand-
lung mit BAL. Dtsch. Zschr. Nervenheilk. 172 (1954,) 321.

194. Sternlieb I., Scheinberg I.H.:
The diagnosis of Wilson's disease in asymptomatic patients. *Albert Einstein College, New York. J. Amer. Med. Ass.* 183 (1963), 747.
195. Stokes J. B., Beck A. B., Curnow D. H., Topliss J. G., Saint E. G.:
Aspects of copper metabolism in Wilson's disease. *Austral. Ann. Med.* 4 (1955), 36.
196. Strümpell A.: Über die Westphalsche Pseudosklerose und über diffuse Hirnsklerose, insbesondere bei Kindern. *Dtsch. Zschr. Nervenheilk.* 12 (1898), 115.
197. Turpin R., Jerome H., Schmitt H.:
Study of variations of the caeruloplasmin by an easy technique. *Proc. Roy. Soc. Med.* 46 (1953), 1061.
198. Uriel J., Götz H., Grabar P.:
Etude de la céruloplasmine du sérum humain par l'électrophorese en gélose et l'analyse immuno-électrophoretique. *Schweiz. med. Wschr.* 87 (1957), 431.
199. Uzman L. L.: On the relationship of urinary copper excretion to the aminoaciduria in Wilson's disease. *Am. J. Med. Sci.* 226 (1953), 645.
200. Uzman L. L., Denny-Brown D.:
Aminoaciduria in Wilson's disease. *Amer. J. Med. Sci.* 215 (1948), 599.
201. Uzman L. L., Hood B.:
The familial nature of aminoaciduria of Wilson's disease (hepatolenticular degeneration). *Amer. J. Med. Sci.* 223 (1952), 392.
202. Uzman L. L., Iber F. L., Chalmers T. C., Knowlton M.:
The mechanism of copper deposition in the liver in hepatolenticular degeneration. *Amer. J. Med. Sci.* 231 (1956), 511.

203. Vogel F. S.: Nephrotoxic properties of copper under experimental conditions in mice. With special references to the pathogenesis of the renal alterations in Wilson's disease. *Amer. J. Path.* 36 (1960), 699.
204. Walshe J. M.: Disturbances of aminoacid metabolism following liver injury. *Quart. J. Med.* 22 (1953), 483.
205. Walshe J. M.: Wilson's disease, new oral therapy. *Lancet* I (1956), 25.
206. Walshe J. M.: Penicillamine, a new oral therapy for Wilson's disease. *Amer. J. Med.* 21 (1956), 487.
207. Walshe J. M.: Current views on the pathogenesis and treatment of Wilson's disease. *A.M.A. Arch. Int. Med.* 103 (1959), 155.
208. Walshe J. M.: Pyruvate metabolism in Wilson's disease. *Clin. Sci.* 20 (1961), 197.
209. Walshe J. M.: Wilson's disease. From a correspondent. *Lancet* II (1960), 1294.
210. Walshe J. M., Cumings J. M.:
Wilson's disease. Some current concepts, Blackwell Scientific publ. Oxford 1961. und: Movement of copper through membranes, *ibid.* S. 43.
211. Weiner C.: Morbus Wilson im Kindesalter. *Münch. Med. Wschr.* 106 (1964), 387.
212. Weinmann und Werner:
in Vorbereitung.
213. Werner T.: Morbus Wilson (Farbtonfilm), Intern. Kongreß Wiesbaden 1964.

214. Westphal C.: Über eine dem Bild der cerebros spinalen Degeneration ähnliche Erkrankung des zentralen Nervensystems ohne anatomischen Befund. Arch. Psychiat. 14 (1883), 87.
215. Wilson S. A. K.: Progressive lenticular degeneration. A familial nervous disease, associated with cirrhosis of the liver. Brain 34 (1912), 295.
216. Wöhler F., Arden S.: Über den Kupfergehalt menschlicher Organe bei verschiedenen Krankheitszuständen. Klin. Wschr. 41 (1963), 509.
217. Wolff H. P., Lang N., Knedel M.: Untersuchungen über die Bindung des Kupfers an Serum-eiweißkörper. Zschr. exper. Med. 125 (1955), 359.
218. Yllpö A.: Z. Kinderheilk. 9 (1913), 208; zitiert nach Weiner (211).
219. Zimdahl W. T., Hyman I., Stafford W. F.: The effect of drugs upon the copper metabolism in hepatolenticular degeneration and in normal subjects. J. Labor. and Clin. Med. 43 (1954), 774.
220. Zipursky A., Dempsey, H., Markowitz H., Cartwright G. E., Wintrobe M. M.: Studies on copper metabolism. XXIV. Hypocupremia in infancy. J. Dis. Child. 96 (1958), 148.

Herrn Professor Doktor E. Hiller bin ich zu besonderem Dank verpflichtet für die Anregung zu der vorliegenden Arbeit und für die freundliche Unterstützung, die er mir bei der Abfassung derselben erwiesen hat.

Lebenslauf

Am 23. März 1938 wurde ich, Günther Trautwin Werner, als Sohn des Diplom-Handelslehrers Karl Horst Werner und seiner Ehefrau Frieda, geb. Schwarm in Darmstadt-Eberstadt geboren.

Von 1945 - 1948 besuchte ich die Volksschulen in Simmelsdorf-Hüttenbach und in München Solln.

1948 trat ich in das Theresiengymnasium München ein, 1951 wechselte ich wegen eines Umzuges meiner Eltern ins Wilhelmsgymnasium München über und legte an dieser Anstalt im Sommer 1957 die Reifeprüfung ab.

Im Wintersemester 1957/58 begann ich an der Universität München das Medizinstudium, die ärztliche Vorprüfung legte ich im Frühjahr 1960 in München ab. Am 12. Juni 1963 bestand ich an der Universität München die ärztliche Prüfung und war von diesem Zeitpunkt bis zum 31.3.1964 als Medizinalassistent am Kreiskrankenhaus Freising tätig. Seit 1.4.1964 arbeite ich als Medizinalassistent am Kreiskrankenhaus Landau/Isar.

